

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur.

« RECHERCHES DANS LA SERIE DES PYRAZOLO [3,4 - b] PYRIDINES
ET PYRAZOLO [1,5 - a] PYRIMIDINES »

par

Jean Louis VIDAL

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

Soutenue le Juillet 1968 devant la Commission d'Examen.

Jury : MM.	R. JACQUIER,	Président
	J. ROUZAUD,	Assesseurs
	J.L. IMBACH,	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547420_0011

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur.

« RECHERCHES DANS LA SERIE DES PYRAZOLO [3,4 - b] PYRIDINES
ET PYRAZOLO [1,5 - a] PYRIMIDINES »

par

Jean Louis VIDAL

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M

Soutenue le Juillet 1968 devant la Commission d'Examen

Jury MM. R. JACQUIER, Président

 J. ROUZAUD, Assesseurs

 J. L. IMBACH,

Doyen	A. CASADEVALL
Délégué au Conseil de l'Université	Ch. SAUVAGE
Premier Assesseur	
Délégué au Conseil de l'Université	P. DUMONTET
Deuxième Assesseur	
Directeur du Collège Scientifique Universitaire de PERPIGNAN ..	J. RABINOVITCH
Directeur de l'I.P.E.S.	M. MAURIN
Chef des Services Administratifs	E. SIAU

DOYEN HONORAIRE : P. MATHIAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

R. JACQUES	J. SOULA
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

PROFESSEURS TITULAIRES :

M.	M.	MOUSSERON		Chimie Organique
M.	L.	EMBERGER		Botanique
M.	J.P.	ROIG		Physique
M.	P.	CHATELAIN		Minéralogie et Cristallographie
Mle	O.	TUZET		Zoologie
Mle	G.	CAUQUIL		Chimie Organique
M.	G.	COUCHET		Mécanique Supérieure
M.	J.	SALVINIEN		Chimie - Physique
Mle	A.M.	VERGNOUX		Physique
M.	J.	AVIAS		Géologie
M.	P.	VIELES		Chimie
M.	J.	RABINOVITCH		Physique (C.S.U.P.)
M.	E.	KAHANE		Chimie Biologique
M.	J.J.	MOREAU		Mécanique Rationnelle
M.	B.	CHARLES		Mathématiques Pures
M.	J.	MOTTE		Biologie Végétale
M.	R.	JOUTY		Physique
M.	P.	DUMONTET		Physique
M.	R.	LEGENDRE		Zoologie
M.	I.	ASSENMACHER		Physiologie Animale

M.	A.	CASADEVALL	Chimie Organique
M.	B.	PISTOULET	Physique
M.	Ch.	ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.	J.	ROBIN	Physique
M.	A.	POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M.	R.	LAFONT	Physique
M.	R.	JACQUIER	Chimie
M.	J.	FALGUEIRETTES	Minéralogie
M.	J.	REGNIER	Chimie
Mme	J.	CHARLES	Mathématiques
M.	P.	CAILLON	Physique
M.	J.	ROUZAUD	Chimie
M.	Ch.	SAUVAGE	Botanique
M.	H.	CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
Mme	G.	VERNET	Biologie Animale
M.	L.	CECCHI	Physique
M.	H.	ANDRILLAT	Astronomie
M.	M.	SAVELLI	Physique
M.	M.	MATTAUER	Géologie
M.	L.	EUZET	Zoologie (C.S.U. P.)
M.	C.	DELOUPY	Physique
M.	L.	GRAMBAST	Botanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mme	M.L.	de POUQUES		Botanique (C.S.U. P.)
M.	P.	MURAOUR		Géophysique Appliquée
M.	G.	TOURNE		Chimie
M.	J.	REMY		Géologie
M.	P.	DEMANGEON		Géologie
M.	A.	BONNET		Botanique
Mme	S.	ROBIN		Physique
Mme	Ch.	DUBOUL-RAZAVET		Géologie (C.S.U. P.)
M.	E.	GROUBERT		Physique
Mme	H.	GUASTALLA		Biologie Physico-Chimique
M.	G.	LAMATY		Chimie
M.	F.	PROUST		Géologie
Mle	A.	BAILLETTE		Mathématiques (C.S.U. P.)
M.	A.	BASSOMPIERRE		Physique
M.	R.	MARTY		Psychophysiologie
M.	M.	MAURIN		Chimie
M.	N.	ROBY		Mathématiques
Mme	N.	PARIS		Physiologie Végétale

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	E.	AKUTOWICZ		Mathématiques
M.	A.	MICALI		Mathématiques
M.	C.	VAGO		Biologie Animale
M.	K.	KOHLER		Biochimie

MAITRES DE CONFERENCES

M.	R.	GAUFRES		Chimie
M.	J.J.	SOULIER		Chimie (C.S.U. P.)
M.	J.	PARIS		Zoologie
M.	P.	MOLINO		Mathématiques
M.	G.	BOUGNOT		Physique
M.	Y.	GUITTON		Physiologie Végétale (C.S.U. P.)
M.	F.	BOMBRE		Physique (C.S.U. P.)
M.	C.	PUISSEGUR		Biologie Animale (C.S.U. P.)
M.	P.	VIALLET		Chimie (C.S.U. P.)
M.	L.	THALER		Géologie
M.	J.	LEGRAND		Physiologie Animale
M.	M.	ROUZEYRE		Physique
M.	P.	SABATIER		Mathématiques
M.	Ch.	CASTAING		Mathématiques (C.S.U. P.)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUIER
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUZAUD
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A MONSIEUR IMBACH
Maitre-assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

A V A N T - P R O P O S

Je voudrais tout d'abord exprimer ma respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur JACQUIER qui, en m'acceptant parmi les chercheurs de son laboratoire, m'a initié à la recherche et me permet aujourd'hui de présenter ce travail.

La haute qualité de son enseignement, la rigueur de son raisonnement et sa très grande érudition ont largement contribué à ma formation scientifique et à la réalisation de cette thèse.

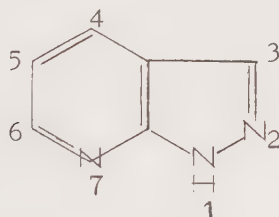
Je remercie vivement Monsieur le Professeur ROUZAUD qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Il m'est agréable d'adresser mes remerciements à Monsieur IMBACH, Maître-Assistant, dont l'aide constante et cordiale m'a permis de mener à bien ces recherches.

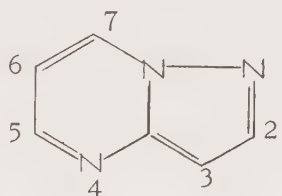
Je ne voudrais pas oublier le personnel des services de Spectrographie et de Microanalyse ainsi que mes camarades de laboratoire dont l'amitié a rendu mon travail plus facile et plus agréable.

I N T R O D U C T I O N

Ce travail effectué dans le laboratoire de Monsieur le Professeur JACQUIER, sous la direction de Monsieur IMBACH, concerne l'étude des composés dont le squelette résulte de l'accolement d'un noyau pyrazolique à un noyau pyrimidinique ou pyridinique. Parmi les isomères qui peuvent être ainsi obtenus, nous avons uniquement étudié les systèmes suivants :



Pyrazolo [3,4-b] pyridine



Pyrazolo [1,5-a] pyrimidine.

La nomenclature définitive est relativement récente bien que ces produits soient connus depuis longtemps et les termes "pyrazolo [3,4-b] pyridine" (R.I. n° 1190) et "pyrazolo [1,5-a] pyrimidine" (R.I. n° 1183), sont unanimement adoptés. (La nomenclature en Chimie Organique N. LOZACH p. 121 Règle B₃).

La découverte des propriétés antitumorales de ces composés a accéléré leur étude, et les plus importantes publications se situent dans les années 1956 à 1961. Mais, dans bien des cas, leurs synthèses ne sont pas univoques et il est souvent difficile d'identifier avec certitude les composés obtenus.

L'utilisation des méthodes spectroscopiques modernes, et en particulier de la Résonance Magnétique Nucléaire, nous a permis de déterminer les structures de quelques produits condensés.

METHODES GENERALES DE SYNTHESE

Nous pouvons distinguer trois méthodes générales de synthèse des pyrazolo-pyridines et pyrazolo-pyrimidines :

1) Formation du cycle hexagonal à partir d'un noyau pyrazolique ; la condensation d'amino-pyrazoles avec des composés β dicarbonylés, par exemple, a été utilisée par de nombreux auteurs ; elle permet d'obtenir l'un ou l'autre des deux systèmes suivant la catalyse acide ou basique du milieu.

2) Formation du noyau pyrazolique à partir d'un cycle hexagonal ; c'est le cas des condensations de chloro-2 pyridines avec une hydrazine, méthode conduisant d'une manière univoque à la pyrazolo [3,4-b] pyridine correspondante.

3) Synthèse simultanée des deux cycles à partir de composés β difonctionnels et d'autres molécules non cycliques (hydrazine ou hydrazide par exemple).

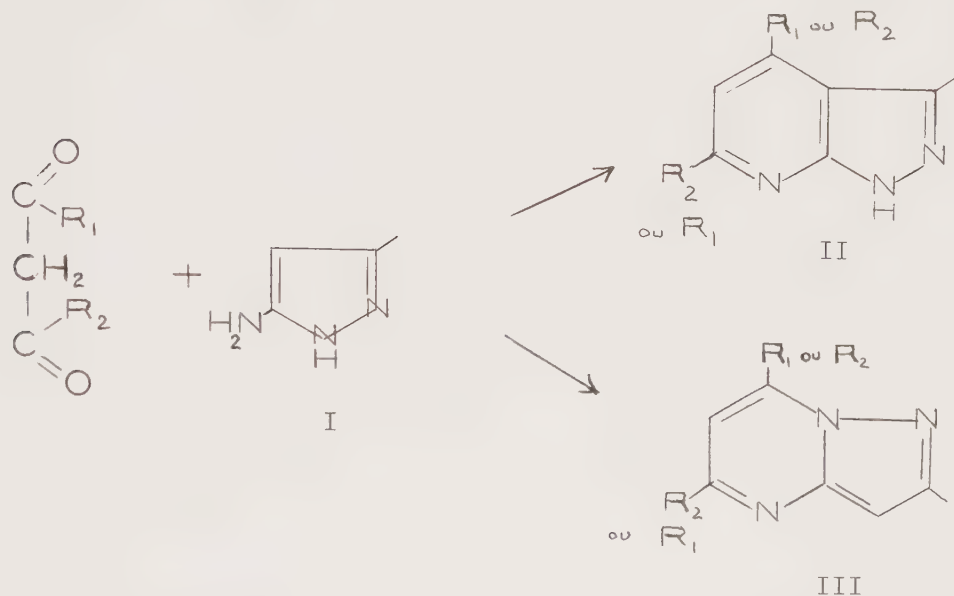
Nous allons maintenant envisager ces diverses méthodes de synthèse.

*
* *

I - CONDENSATIONS D'AMINO-3 PYRAZOLES :

La diversité dans le choix des amino-pyrazoles (I) et des composés β dicarbonylés permet de réaliser un très grand nombre de condensations et de synthétiser ainsi des systèmes hétérocycliques diversement substitués.

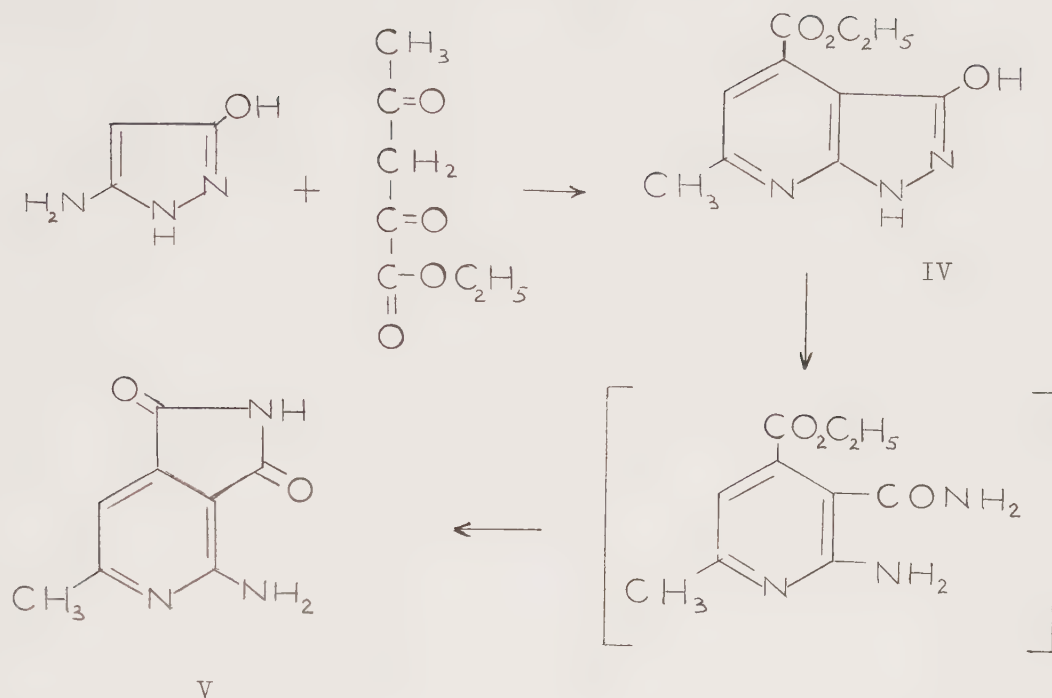
De plus, le milieu joue un rôle important car plusieurs mécanismes réactionnels peuvent intervenir et permettre soit la formation d'une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine III, soit d'une pyrazolo [3,4-b] pyridine II.



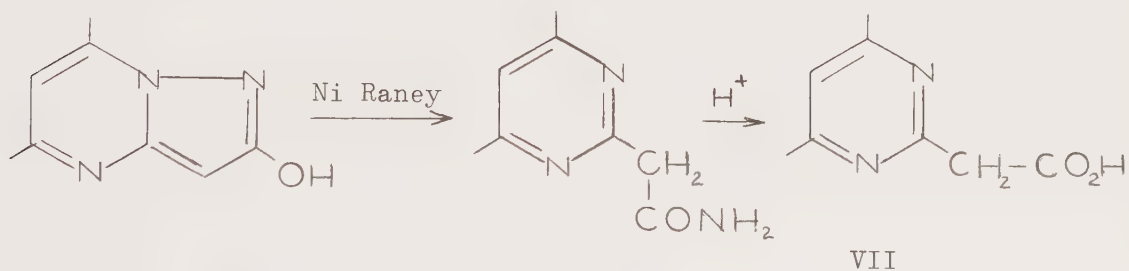
PAPINI (1) signale, le premier, sans démonstration, qu'une dihydroxy-3,4 méthyl-6 pyrazolo [3,4-b] pyridine se forme par condensation de l'amino-3 pyrazolone-5 avec l'acétylacétate d'éthyle en présence d'un excès de ce dérivé β dicarbonylé. Cette réaction effectuée dans l'acide acétique conduit au même isomère caractérisé par un point de fusion de 330°.

L'action de l'acétylpyruvate d'éthyle sur l'amino-3 pyrazolone-5 est également étudiée par cet auteur (2-3) ; il opère sans solvant et obtient une pyrazolo [3,4-b] pyridine IV ; sa dégradation par le Nickel Raney permet de prouver cette structure ainsi que l'emplacement des substituants carbéthoxy et méthyle en 4 et 6 respectivement.

En effet, un composé de type V ne peut être obtenu que si le groupement carbéthoxy occupe la position 4 du cycle pyrazolo [3,4-b] pyridine.

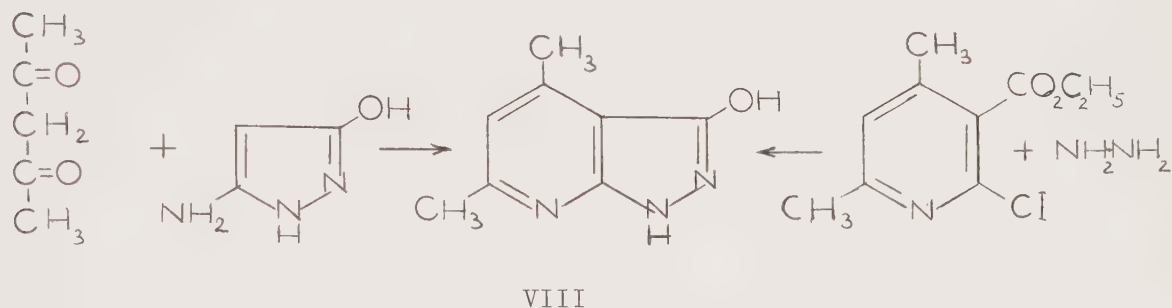


Toutefois, cette même réaction de condensation conduit également à de petites quantités de pyrazolo [1,5-a] pyrimidine VI, dont la dégradation suivie d'une hydrolyse acide permet d'obtenir la pyrimidine VII (4)



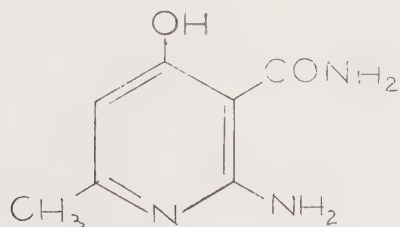
Dans ce cas, PAPINI fait cependant remarquer qu'une indétermination subsiste pour l'emplacement des substituants carbéthoxy et méthyle en 5 et 7.

Des condensations analogues, avec l'acétyl-acétone comme solvant sont effectuées par SCHMIDT et coll. (5). Ces auteurs obtiennent la diméthyl-4,6 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine VIII (F = 335°). Leur démonstration de structure repose sur la synthèse univoque du même composé à partir de la chloro-2, carbéthoxy-3, diméthyl-4,6 pyridine et de l'hydrazine.

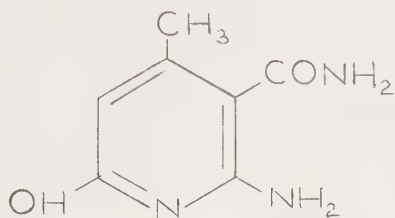


Mais les preuves de structure ne sont pas toujours aussi irréfutables ; ainsi TAYLOR et BARTON (6) obtiennent, par condensation de l'amino-3 pyrazolone-5 avec l'acétylacétate d'éthyle, en milieu acide acétique, un mélange de deux isomères. La différence de solubilité des dérivés acétylés correspondants permet de les séparer : F = 356° et F = 334°.

Le clivage de ces produits condensés à l'aide de Nickel Raney fournit deux nicotinamides : F = 242-243 et F = 249-250. L'isomère F = 249-250 a déjà été décrit par DORNOW et NEUSE (14) qui ont précisé la position de ses substituants : amino-2, méthyl-4, hydroxy-7 nicotinamide. Ceci permet à TAYLOR et BARTON d'attribuer la structure amino-2, hydroxy-4, méthyl-6 nicotinamide à l'autre isomère : F = 242-243.



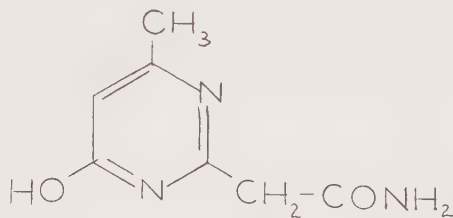
F = 242-243



F = 249-250

Cependant, les points de fusion de ces composés nous paraissent trop voisins pour permettre une conclusion nette.

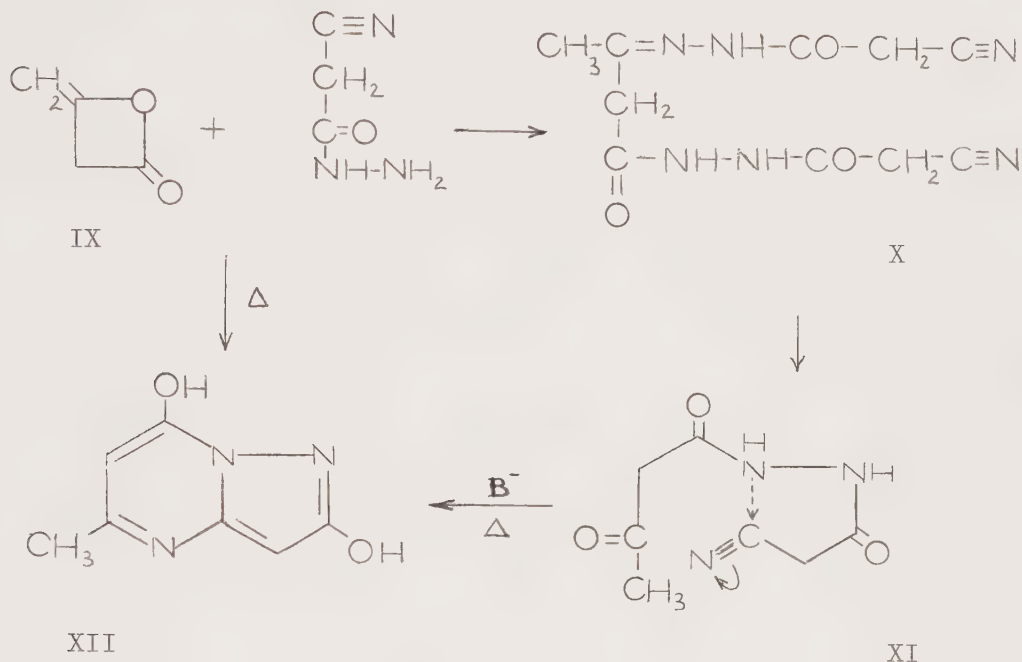
De plus, nous devons signaler qu'une méthyl-5 ou 7 dihydroxy-2,7 ou 5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine dégradée par le Nickel Raney conduit à la méthyl-4,hydroxy-6,acétamido-2 pyrimidine de même formule brute que les nicotinamides précédemment envisagés et de point de fusion voisin : F = 250°.



Beaucoup de condensations analogues sont signalées dans la littérature (7 à 13) ; mais les structures des produits obtenus ne sont pas toujours parfaitement démontrées.

Les amino-3 pyrazoles peuvent aussi réagir sur les composés β dicarboxylés avec catalyse basique. Ainsi, TAYLOR et BARTON (6) synthétisent plusieurs pyrazolo [3,4-b] pyridines à partir du sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 et de diverses β dicétones. Comme précédemment, les démonstrations de structures de ces composés sont obtenues par étude des produits dégradés et leur comparaison aux nicotinamides déjà décrits (14). Plus récemment, RIED et KOCHER (15) viennent d'effectuer des condensations d'amino-3 pyrazolone-5 dans des conditions voisines de celles de TAYLOR et BARTON (6). Avec l'acétylacétate d'éthyle, ces auteurs obtiennent une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine : F = 373°, leur démonstration de structure reposant uniquement sur la synthèse suivante :

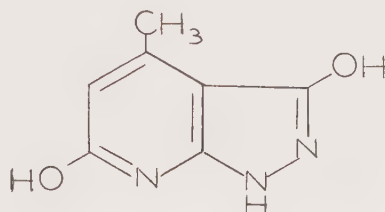
L'action du dicétène IX à froid sur l'hydrazide cyanacétique conduit à la cyanacétylhydrazido-cyanacétylhydrazone de l'acétylacétate d'éthyle X ; cette dernière traitée en milieu acide par l'acétyl-acétone fournit le cyanacétyl-hydrazide de l'acétylacétate d'éthyle XI dont la double cyclisation par la soude fournit XII identique au produit obtenu à partir de l'amino-3 pyrazolone-5.



La condensation à chaud du dicétène et de l'hydrazide cyanacétique donne XII directement.

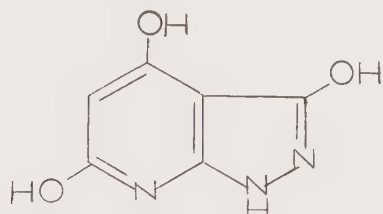
En fait, ceci ne nous semble pas constituer une preuve indiscutable de la structure XII car le passage de XI à XII se fait en présence de soude 2N à reflux ; de telles conditions expérimentales ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une hydrolyse préalable, donnant les sels de sodium de l'amino-pyrazolone et de l'acide acétylacétique qui pourraient ensuite se recondenser d'une toute autre manière, notamment pour donner un dérivé de la pyrazolo [3,4-b] pyridine.

D'autres condensations basiques de ces mêmes réactifs sont réalisées par DORNOW et SIEBRECHT (16). Le produit obtenu (F = 335°) est dégradé par le Nickel Raney et comparé aux nicotinamides décrits dans la littérature (14). Ceci leur permet de conclure à la dihydroxy-3,6, méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine XIII, alors que TAYLOR et BARTON (6) effectuant la même réaction dans des conditions analogues, déclarent obtenir la dihydroxy-3,4 méthyl-6 pyrazolo [3,4-b] pyridine : F = 356.



XIII

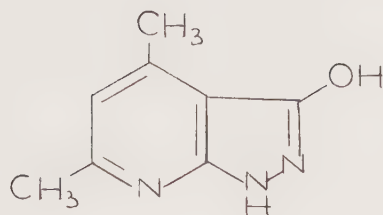
DORNOW et SIEBRECHT (16) étudient également l'action du malonate d'éthyle sur l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu éthylate de sodium ; après dégradation du produit obtenu, la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine XIV (F. = 370) lui a été attribuée.



XIV

L'acétyl-acétone se condense aussi avec l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu alcalin. SCHMIDT et coll. (17) décrivent cette réaction dans laquelle le produit VIII est isolé : F. = 335.

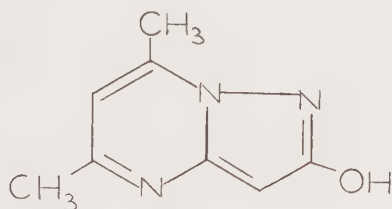
Nous avons déjà donné la démonstration de structure de VIII basée sur la condensation d'une chloro-2, carbéthoxy-3 pyridine avec l'hydrazine.



VIII

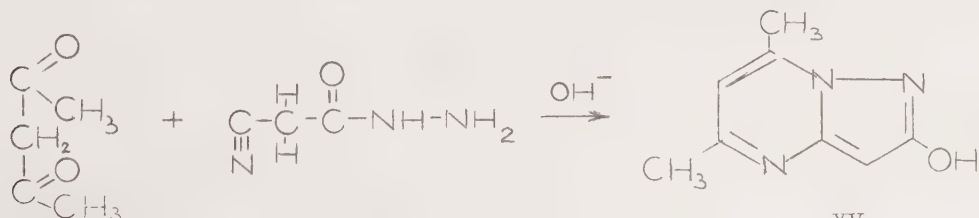
Beaucoup de composés, obtenus par la même voie de synthèse, sont décrits dans la littérature (18 à 25). Mais on remarque de nombreuses contradictions concernant les structures et les positions des substituants de ces produits condensés.

Certains auteurs, RIED et PEUCHERT (25), RIED et KÖCHER (15) ont essayé la même réaction de condensation dans deux milieux différents : basique et acide fort. Ils montrent que deux isomères peuvent être ainsi obtenus ; en effet, l'acétyl-acétone et l'amino-3 pyrazolone-5 placées en milieu basique (NaOH 2N) donnent une pyrazolo [3,4-b] pyridine VIII (F. = 339), alors que la même condensation réalisée en milieu HCl 2N fournit une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XV : F = 240.



XV

Ces auteurs prouvent la dernière structure par l'action directe de l'hydrazide cyanacétique sur l'acétyl-acétone :

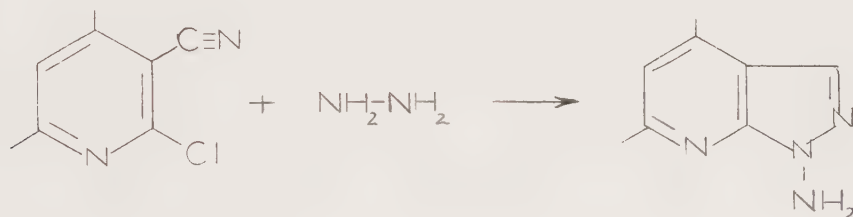


Nous signalerons enfin que ces condensations peuvent être réalisées en présence d'alcool éthylique et d'acide chlorhydrique (26 à 38). Ce milieu réactionnel permet d'opérer en solution homogène.

II - CONDENSATIONS DE CHLORO-2 PYRIDINES :

Quelques réactions de ce type ont déjà été signalées ; elles permettent de synthétiser d'une manière univoque le noyau pyrazolo [3,4-b] pyridinique.

Une chloro-2,carbéthoxy-3 pyridine est généralement mise en réaction avec une hydrazine substituée ou non (5). Le groupement nitrile (5, 39, 40) ou acide carboxylique (41) peut être substitué à la fonction carbéthoxy.



Des réactions de ce type, concernant la synthèse d'une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine à partir d'une pyrimidine, semblent plus délicates à envisager ; on n'en connaît d'ailleurs pas d'exemples.

III - SYNTHESE SIMULTANEE DES DEUX CYCLES :

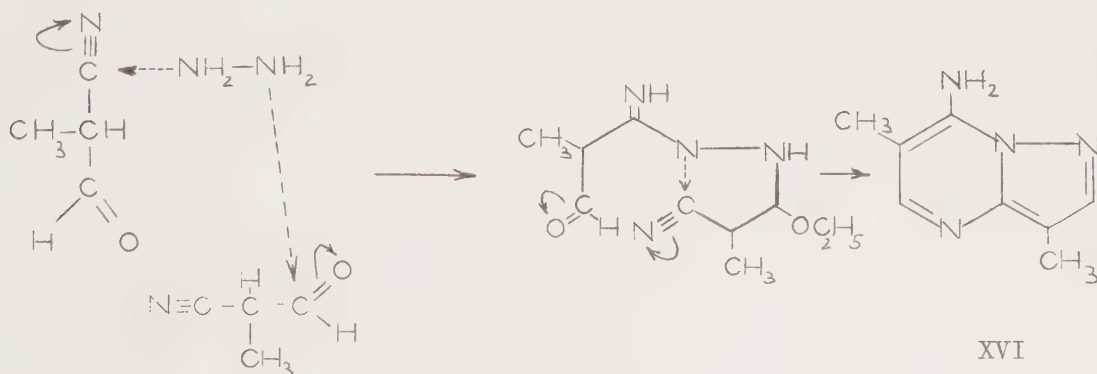
Certains auteurs, nous l'avons déjà remarqué, utilisent comme voie de synthèse univoque du cycle pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, l'action de l'hydrazide cyanacétique sur des composés β dicarbonylés. RIED et KOCHER (15) ont effectué deux réactions de ce type :

- avec l'acétyl-acétone, ils forment la diméthyl-5,7,hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XV (F. = 240).
- avec le dicétène, à froid ou à chaud, la dihydroxy-2,7,méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XII (F. = 373).

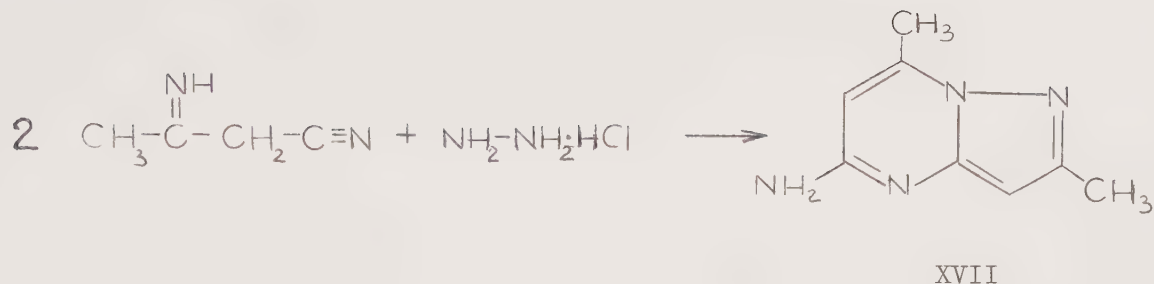
Nous avons déjà discuté ces réactions car les conditions expérimentales sont telles qu'un sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 peut être formé intermédiairement pour se condenser ensuite avec le composé β dicarboxylé.

Il se peut donc que ces réactions ne soient pas fondamentalement différentes des condensations d'amino-pyrazoles que nous avons déjà discutées.

Nous citerons également les travaux de SHIONOGI et coll. (42- 43- 44) qui concernent des synthèses analogues. En effet, ces auteurs mettent en réaction le méthoxy-3,éthoxy-3,méthyl-2 propionitrile et le chlorhydrate d'hydrazine (42-43), pour obtenir la diméthyl-3,6, amino-7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVI. Dans ce milieu acide fort, il y a tout d'abord hydrolyse de l'acétal et formation de l'aldéhyde correspondant qui réagit ensuite sur l'hydrazine.



La diméthyl-2,7, amino-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVII est également obtenue par condensation de l'imino-3 butyronitrile et de l'hydrazine (44).



Ces réactions peuvent être considérées comme voie de synthèse univoque du cycle pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, si l'on élimine la possibilité d'une hydrolyse intermédiaire conduisant à un dérivé d'amino-pyrazole et à un composé β difonctionnel.

Dans le cas contraire, on est ramené au cas des condensations d'amino-pyrazoles avec toutes les indéterminations que cela comporte.

CONDENSATIONS DE L'ACÉTYL ACÉTATE D'ÉTHYLE
AVEC L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5

Les condensations de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5 ont déjà été étudiées par de nombreux auteurs qui signalent la formation de pyrazolo [1,5-a] pyrimidines ou pyrazolo [3,4-b] pyridines suivant les conditions expérimentales utilisées.

Cependant, les structures attribuées aux produits condensés ne sont pas toujours parfaitement démontrées et sont de plus souvent contradictoires.

Comme tous les produits décrits ont des points de fusion (ou plus précisément des températures de décomposition) élevés, ce seul critère paraît tout à fait insuffisant pour affirmer, soit leur homogénéité, soit leur identité lorsqu'ils sont isolés par des voies différentes.

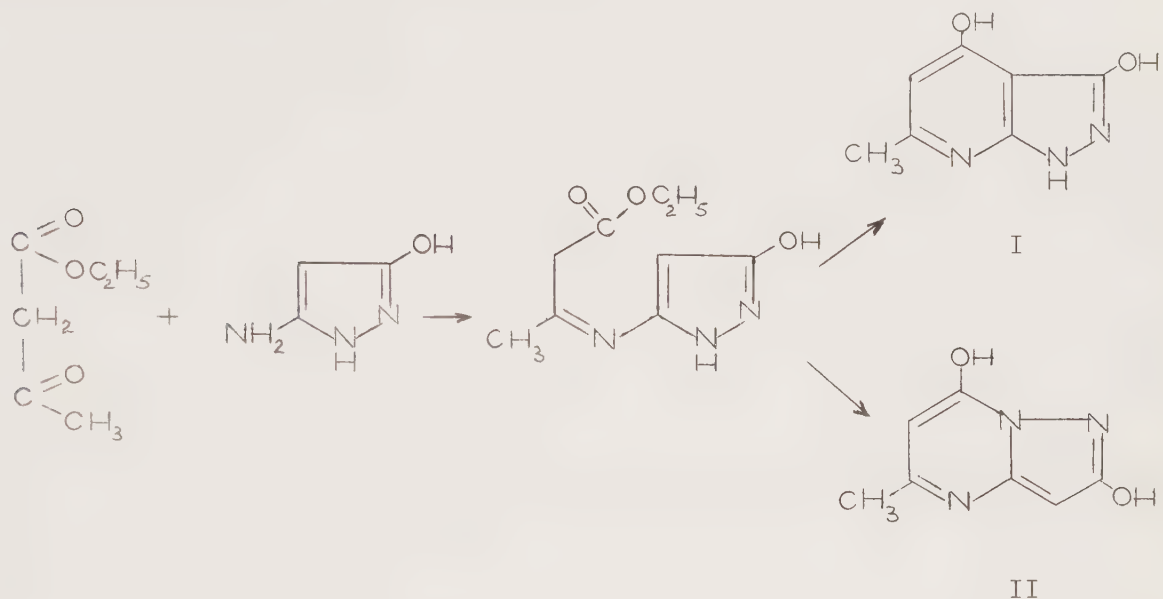
Il était donc intéressant de reprendre ces travaux pour essayer d'identifier d'une manière définitive les structures obtenues à l'aide des méthodes spectroscopiques modernes.

1 - DIVERS MECANISMES POSSIBLES :

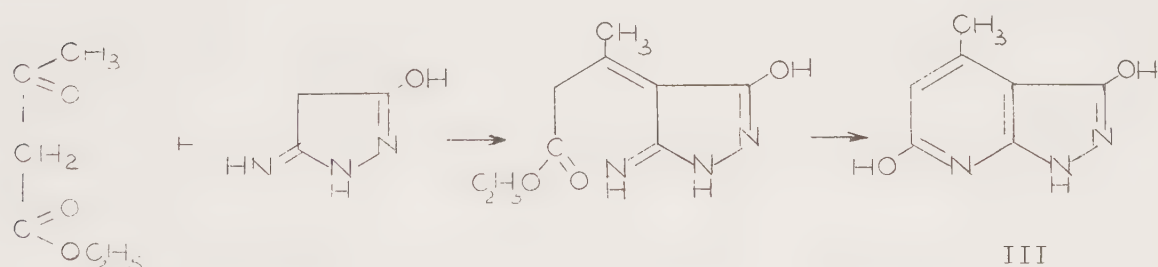
Comme nous l'avons déjà signalé, il existe plusieurs possibilités réactionnelles pour les condensations d'amino-pyrazoles. Dans le cas de l'amino-3 pyrazolone-5 et de l'acétyl-acétate d'éthyle, nous distinguerons :

a) Une attaque nucléophile du carbonyle du β céto-ester par le groupement aminé de l'amino-3 pyrazolone-5 ; la cyclisation de l'anile intermédiaire pouvant ensuite se produire de deux manières différentes :

- attaque de la position 4 de la pyrazolone pour donner la dihydroxy-3,4 méthyl-6 pyrazolo [3,4-b] pyridine (I).
- attaque du groupe NH en 1 de la pyrazolone pour donner la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine (II).

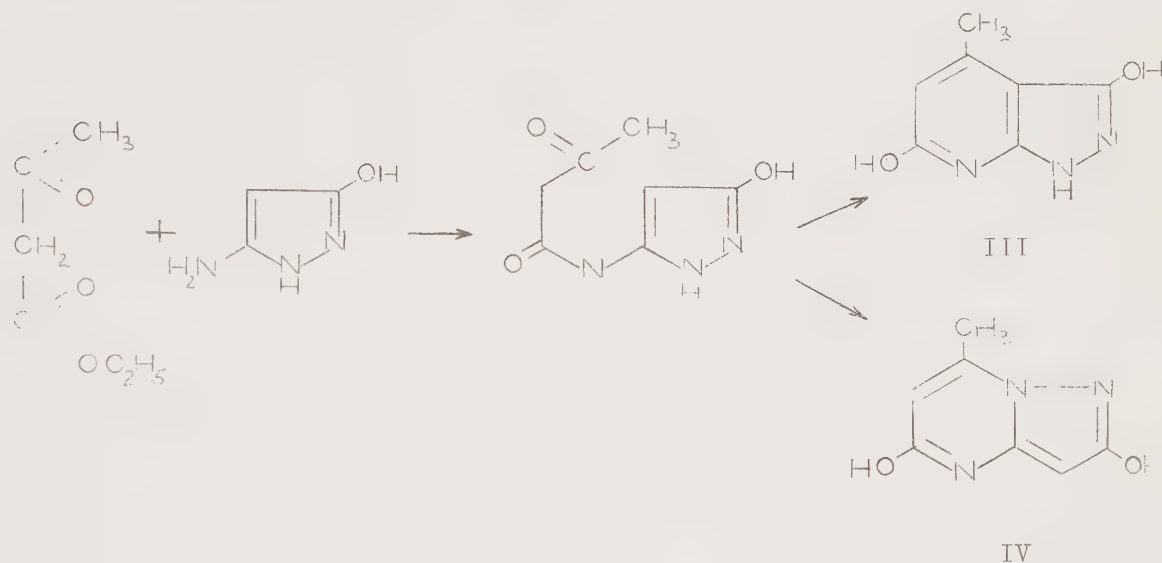


b) Une réaction de cétolisation entre le carbonyle du β céto-ester et le méthylène actif en 4 de la pyrazolone. Il y a formation dans ces conditions d'un dérivé III isomère de I en ce qui concerne les emplacements respectifs du méthyle et de l'hydroxyle.



c) La formation d'un amide par action du carbonyle de l'ester sur la fonction amine de l'amino-pyrazolone. La cyclisation peut alors se produire, comme précédemment, de deux manières différentes :

- attaque de la position 4 de la pyrazolone pour donner la dihydroxy-3,6, méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine (III).
- attaque du groupe NH en 1 de la pyrazolone pour donner la dihydroxy-2,5, méthyl-7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine (IV).



La formation transitoire d'un amide semble cependant l'éventualité la moins probable, compte tenu des résultats de la littérature concernant les condensations d'esters β cétoniques avec des dérivés aminés hétérocycliques (45). Dans le problème de l'étude structurale de ces composés, deux inconnues sont donc à déterminer :

- l'identification du squelette hétérocyclique : pyrazolo [3,4-b] pyridine ou pyrazolo [1,5-a] pyrimidine.
- la position des substituants méthyle et hydroxyle sur le cycle.

2 - CONDENSATIONS EN MILIEU BASIQUE :

DORNOW et SIEBRECHT (16) ainsi que TAYLOR et BARTON (6), utilisant le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu aqueux, ou une solution de soude à 5 % comme milieu réactionnel, obtiennent respectivement

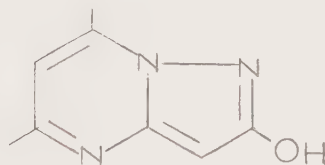
la dihydroxy-3,6,méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine III, $F = 335$ et dihydroxy-3,4,méthyl-6 pyrazolo [3,4-b] pyridine (I) : $F. = 356$.

Les démonstrations de structures proposées par ces auteurs reposent uniquement sur l'étude des nicotinamides obtenus par dégradation à l'aide de Nickel Raney. Par contre, RIED et KÖCHER (15) ainsi que RIED et PEUCHERT (25) opérant dans des conditions analogues, déclarent obtenir la dihydroxy-2,7,méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II : $F = 373$. Ce même composé a été synthétisé directement à partir du dicétène et de l'hydrazide cyanacétique.

a) Structure du produit condensé :

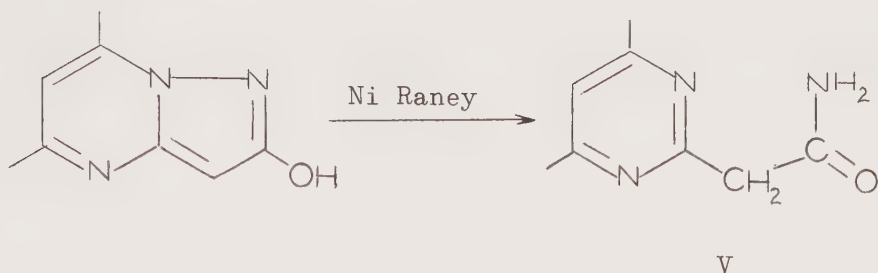
Nous avons réalisé cette condensation en suivant le mode opératoire de DORNOW et SIEBRECHT (16) ; le composé obtenu fond et se décompose au dessus de 300°C . Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit brut est en accord avec la structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine et prouve de plus, qu'un seul isomère s'est formé au cours de la réaction.

On note, en effet, la présence de deux signaux d'intensité relative 1, correspondant aux protons aromatiques de l'hétérocycle, à $4,55 \tau$ et $4,65 \tau$ dans le DMSd_6 . Ceci n'est compatible qu'avec la structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, puisque le cycle pyrazolo [3,4-b] pyridine ne possède qu'un seul proton aromatique.



Le signal du groupement méthyle apparaît à 7,78 τ .

Pour confirmer cette structure, nous avons dégradé le produit condensé par le Nickel Raney.



Le spectre de l'amide obtenu V prouve sans ambiguïté l'existence du groupement acétamido. (Tableau I).

Protons	CH ₃	CH ₂	H aromatique	- NH ₂
τ	7,85	6,55	3,92	2,40 et 2,81

↑
signaux élargis

Tableau I - Spectre de V dans le DMS d 6.

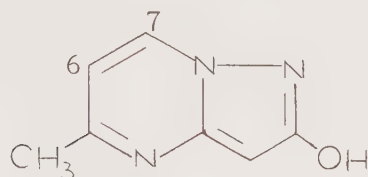
La condensation basique de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'ami-no-3 pyrazolone-5 conduit donc à une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine. Cependant la position respective des substituants méthyle et hydroxyle reste à déterminer.

b) Position des substituants :

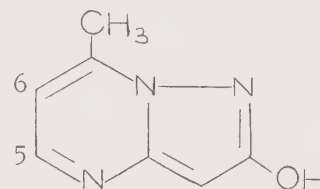
Nous avons d'abord pensé résoudre ce problème en étudiant ou synthétisant d'une manière univoque le produit de dégradation V. Mais cette pyrimidine possède un axe de symétrie passant par le groupement acétamido et le proton aromatique en 5. L'emplacement respectif des substituants méthyle et hydroxyle n'influe donc pas sur la nature de ce composé qu'on peut

obtenir à partir de l'une ou l'autre des pyrazolo [1,5-a] pyrimidines envisagées. Il fallait par conséquent diriger notre étude sur le cycle condensé lui-même ; nous avons alors pensé que les constantes de couplage des protons du noyau pyrimidinique pouvaient nous renseigner sur la position d'un substituant.

Les composés VI et VII ont donc été synthétisés de façon à déterminer les constantes de couplage $J_{6,7}$ et $J_{5,6}$.



VI

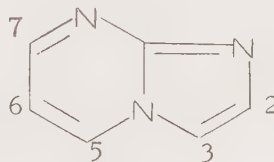


VII

La présence d'un azote sp^3 dans le système pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, doit être à l'origine d'une faible délocalisation des électrons π de la molécule. On peut donc penser que la liaison 6-7 aura un indice de liaison plus élevé que celle joignant 5-6. Cela doit se traduire par des constantes de couplage assez différentes dans le sens :

$$J_{6,7} > J_{5,6}$$

Ces remarques ont déjà été faites par PAUDLER et KUDER (46), à propos d'imidazo [1,2-a] pyrimidines VIII.



VIII

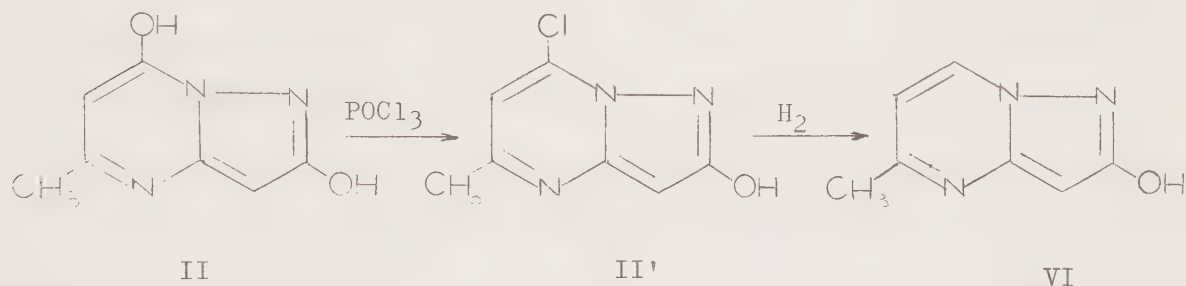
Dans ces composés, la densité électronique n'est pas homogène et l'indice de liaison entre 5 et 6 est plus élevé que celui entre 6 et 7. Les constantes de couplage sont d'ailleurs très différentes, ce qui traduit bien la faible aromaticité de cet hétérocycle :

$$J_{5,6} = 6,9 \text{ hertz} \quad \text{et} \quad J_{6,7} = 4,1 \text{ hertz}.$$

FLITSH et coll. (47) ont trouvé des résultats analogues pour des pyrazolo [1,2-b]pyridazines.

Nous avons donc cherché à synthétiser VI ou VII à partir du produit de condensation basique de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'amino-5-pyrazolone-5.

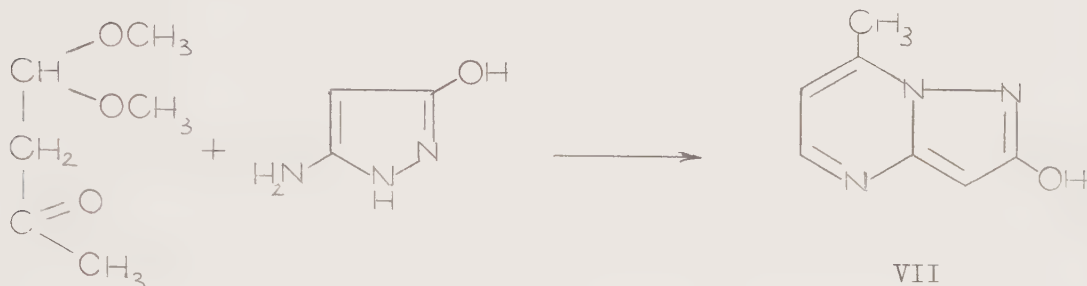
L'élimination de la fonction hydroxyle sur le noyau de cet hétérocycle, a été réalisée par chloration suivie d'hydrogénation en présence d'un catalyseur à 5 % de Palladium sur charbon.



Plusieurs auteurs ont effectué des halogénations sur des composés analogues (18 et 48 à 51). L'oxychlorure de phosphore à reflux permet de chlorer la fonction hydroxyle du cycle pyrimidinique mais ne réagit pas avec l'hydroxyle pyrazolique (49). Seul un traitement plus énergique de l'oxychlorure de phosphore, en tube scellé et à température élevée, permet de réaliser cette dernière opération (15). Nous avons donc obtenu, sans difficulté, le dérivé monochloré de la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine. Puis sa deshalogénéation effectuée sous basse pression d'hydrogène et à température

ordinaire (51 à 53), a conduit à l'hydroxy 2,méthyl 5 ou 7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine.

Afin d'obtenir l'autre isomère : hydroxy-2,méthyl 7 ou 5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, nous avons condensé l'amino-3 pyrazolone-5 avec le diméthyl-acétal du céto-2 butyraldéhyde (16 et 25).

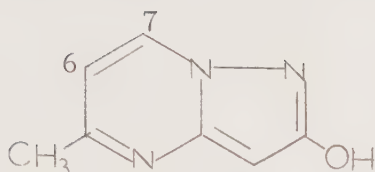


En présence d'éthylate de sodium, il y a formation d'une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine dont le spectre de R.M.N. est absolument superposable à celui du produit deshalogéné. (Les valeurs des déplacements chimiques sont données dans le tableau 2). Ces deux composés sont donc identiques. La constante de couplage observée $J_{6,7}$ ou $J_{5,6}$ est de 7,0 Hz.

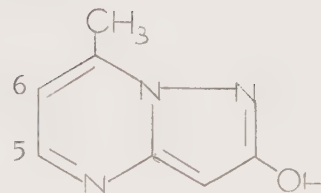
Par contre, la condensation de ces mêmes réactifs en milieu acide chlorhydrique dilué, donne une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine isomère du précédent ; son spectre de R.M.N. présente toujours trois signaux d'intensité relative 1, dont deux sont des doublets ; mais leurs déplacements chimiques sont différents de ceux observés pour l'isomère précédent ; la constante de couplage est, dans ce cas :

$$J_{6,7} \text{ ou } J_{5,6} = 4,25 \text{ Hz.}$$

Ces valeurs permettent de conclure que le premier dérivé, identique à la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine deshalogénée, a la structure VI. Au contraire, l'autre isomère a la structure VII.

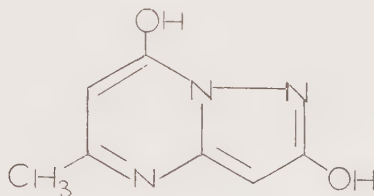


VI



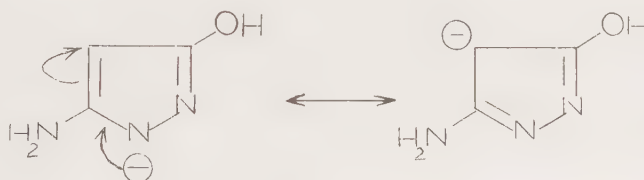
VII

Cette attribution rend bien compte de l'inégalité : $J_{6,7} > J_{5,6}$. La condensation basique de l'acétylacétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5 conduit donc à la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II.



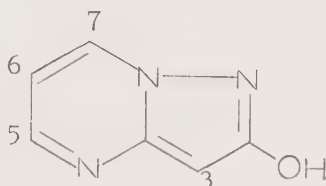
II

Ce résultat s'accorde bien avec celui de RIED et KÖCHER (15) qui ont identifié la structure obtenue par l'action directe du dicétène sur l'hydrazide cyanacétique. En milieu basique, il y a donc attaque du carbonyle de l'acétyl-acétate d'éthyle par le groupement amine primaire de l'amino-3 pyrazolone-5 ; la cyclisation peut ensuite s'achever sur l'azote 1 ou le méthylène 4 puisque le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 possède en ces positions des charges négatives partielles :



Dans le cas de l'acétyl acétate d'éthyle, le groupement ester est préférentiellement attaqué par l'azote 1 de la pyrazolone.

Tableau 2 - Spectres R.M.N. de pyrazolo [1,5-a] pyrimidines
Solvant DMS d 6



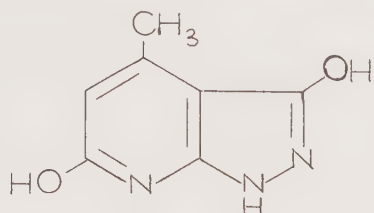
	Position 3	Position 5	Position 6	Position 7	J _{5,6}	J _{6,7}
Méthyl-5 hydroxy-7 [*] II	4,55 s	7,78 s	4,65 s	-	-	-
Méthyl-5 chloro-7 II'	4,08 s	7,52 s	3,05 s	-	-	-
Méthyl-5 VI	4,29 s	7,58 s	3,32 d	1,39 d	-	7,0
Méthyl-7 VII	4,08 s	1,74 d	3,27 d	7,39 s	4,25	-

3 - CONDENSATIONS EN MILIEU ACIDE CHLORHYDRIQUE :

Dans la partie théorique de leur mémoire, RIED et KÖCHER (15) signalent qu'en milieu acide fort, l'amino-3 pyrazolone-5 et l'acétyl-acétate d'éthyle conduisent à un produit entièrement différent de celui précé-

* L'attribution des résonances à 4,55 τ et 4,65 τ aux protons 3 et 6, est faite par comparaison des spectres de II et VI où la fonction hydroxyle doit déplacer considérablement vers les champs élevés, le signal du proton en α .

demment considéré ; la structure III pourrait lui être attribuée. Aucune indication ne figure dans la partie expérimentale.

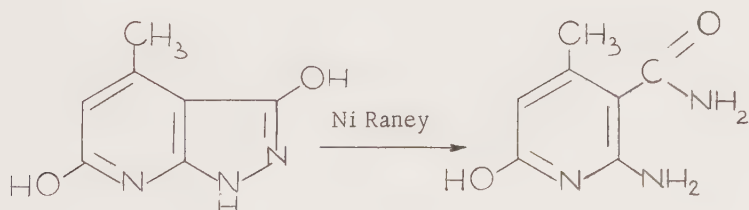


III

a) Structure du produit condensé :

Nous avons réalisé cette condensation en milieu acide chlorhydrique dilué ; le spectre de résonance magnétique nucléaire du composé brut révèle la présence d'un seul isomère de structure pyrazolo [3,4-b] pyridine. En effet :

- Un seul signal d'intensité relative 1 qui correspond à l'unique proton aromatique de l'hétérocycle, apparaît à 4,15 τ dans le DMS d 6. La résonance à 7,63 τ est due au groupement méthyle.
- La dégradation par le Nickel Raney du produit condensé, a permis d'isoler le nicotinamide IX dont le spectre de R.M.N. s'accorde parfaitement avec la structure avancée (Tableau 3).

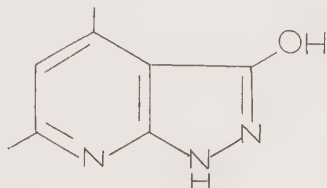


IX

Protons	CH ₃	H aromatique	- NH ₂	- $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{NH}_2$
τ	7,80	4,62	3,55	2,86

Tableau 3 - Spectre de IX.

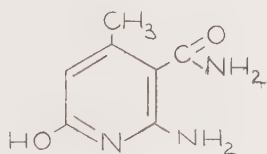
Ces deux résultats permettent donc d'attribuer avec certitude la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine au produit condensé.



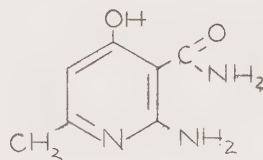
Mais l'emplacement respectif des substituants méthyle et hydroxyle sur cet hétérocycle reste à préciser.

b) Position des substituants :

Nous remarquerons tout d'abord que le produit de dégradation IX ayant une structure pyridine et des substituants variés, ne possède pas d'axe de symétrie ; deux nicotinamides IX et IX' peuvent donc être obtenus suivant la position respective du méthyle et de l'hydroxyle sur le cycle pyrazolo [3 4-b] pyridine.

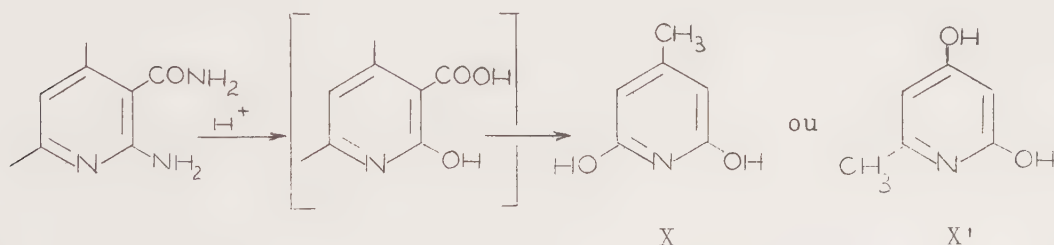


IX



IX'

Le produit dégradé a alors été soumis à une hydrolyse acide comme l'avaient déjà fait DORNOW et NEUSE (14) sur des composés analogues.

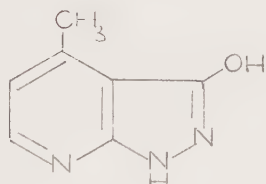


Cette réaction permet d'obtenir X ou X'.

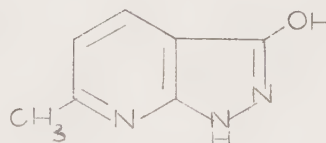
La dihydroxy-2,6 méthyl-4 pyridine X possède un axe de symétrie passant par l'azote et le groupement méthyle. En résonance magnétique nucléaire, ceci doit se traduire par un signal unique d'intensité relative 2, pour les protons aromatiques du cycle. Au contraire, la dihydroxy-2,4, méthyl-6 pyridine X' n'étant pas symétrique, possède deux protons aromatiques d'environnements différents, donc distincts en R.M.N. L'hydrolyse acide du nicotinamide (IX ou IX') a permis d'isoler la méthyl-4, dihydroxy-2,6 pyridine X. Son spectre de R.M.N. dans le DMS d6 présente, en effet, deux signaux :

- l'un, d'intensité relative 2 à 4,44 τ attribuable aux protons aromatiques.
- l'autre, d'intensité relative 3 à 7,99 τ provenant du groupement méthyle.

Le produit condensé correspondant est donc la dihydroxy-3,6, méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine III. Ce résultat a d'ailleurs été confirmé par une étude comparée des spectres de R.M.N. des produits XI et XII.

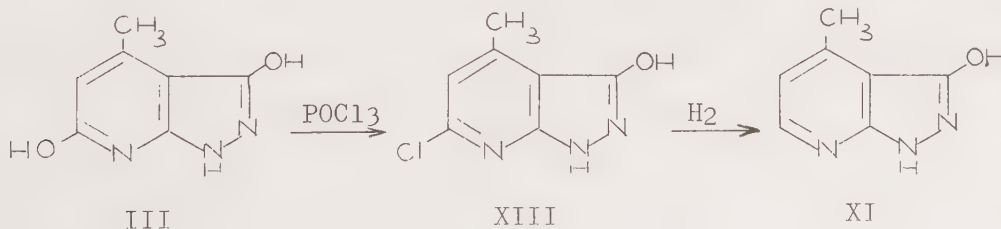


XI



XII

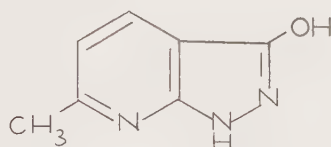
Comme pour la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, nous avons effectué les réactions (chloration et hydrogénation) permettant d'éliminer l'hydroxyle en 6 du noyau pyrazolo [3,4-b] pyridine. Le composé XI a ainsi été obtenu.



Son spectre de R.M.N. dans le DMS d6 (Tableau 4) met en évidence un système AX (3,22 τ et 1,79 τ) avec une constante de couplage de 4,8 Hz.

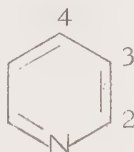
La synthèse de l'isomère XII (méthyl-6) de cette pyrazolo [3,4-b] pyridine a été ensuite effectuée par condensation de l'acétal diméthylque du β céto-butyraldéhyde avec l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu HCl dilué. Nous avons déjà signalé que l'hydroxy-2, méthyl-7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine VII se forme au cours de cette réaction. Par concentration du milieu réactionnel, un mélange de VII et XII a pu être isolé et séparé par chromatographie couche mince préparative.

Le spectre de R.M.N. de XII, dans le DMS d6, (Tableau 4, p.29) est en accord avec la structure méthyl-6,hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine et montre deux doublets à 3,05 τ et 1,96 τ respectivement, avec une constante de couplage égale à 8,1 Hz.



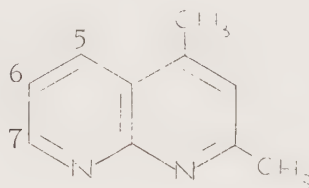
XII

Le doublet apparaissant aux champs les plus faibles est situé à 1,96 τ dans ce cas. Dans le composé précédent XI, on le notait à 1,79 τ . Ce dernier signal correspond donc au proton en α de l'atome d'azote. Le produit déshalogéné possède bien la structure XI : hydroxy-3, méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine. De plus, les pyridines, on le sait, possèdent des constantes de couplage assez différentes dans le sens : $J_{2,3} < J_{3,4}$. (R.H. BIBLE - Interpretation of N.M.R. Spectra p. 39 et A.R. KATRITZKY : Physical methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. II, p. 42)

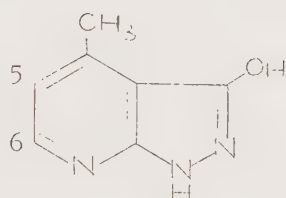


PAUDLER et coll. (54-55) ont d'ailleurs noté des résultats analogues pour quelques Naphtyridines :

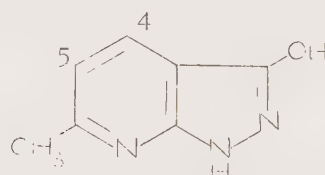
$$J_{6,7} < J_{5,6} \quad \text{avec} \quad J_{6,7} = 4,2 \text{ hertz} \quad \text{et} \quad J_{5,6} = 8,2 \text{ hertz}.$$



Nous avons mis en évidence cette relation dans les composés XI et XII :



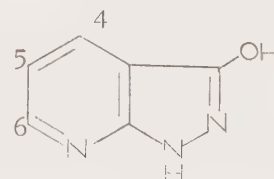
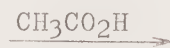
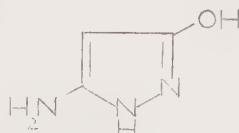
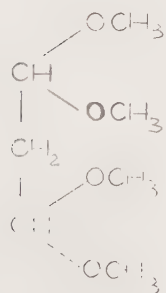
XI



XII

$$J_{5,4} < J_{4,5} \quad \text{avec} \quad J_{4,5} = 8,1 \text{ hertz} \quad \text{et} \quad J_{5,6} = 4,8 \text{ hertz}.$$

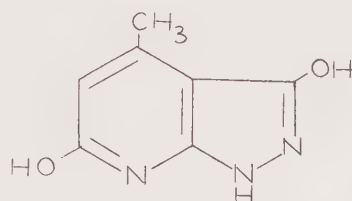
Afin de confirmer tout ceci, nous avons synthétisé la pyrazolo [3,4-b] pyridine n'ayant aucune substitution sur le noyau pyridinique : XIV. Ce composé a été obtenu par condensation de l'amino-3 pyrazolone-5 avec le tétraméthoxy 1-1,3-3 propane en milieu acide acétique.



XIV

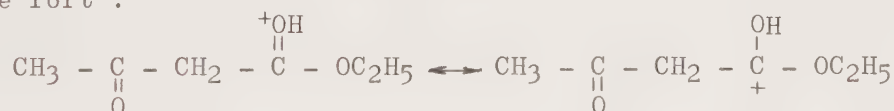
Les trois protons H_4 , H_5 , H_6 de XIV forment un système AMX du premier ordre et sont caractérisés par les déplacements chimiques suivants : $H_4 = 1,77 \tau$; $H_5 = 2,87 \tau$; $H_6 = 1,45 \tau$. Les constantes de couplage étant respectivement : $J_{4,5} = 8,0$ hertz, $J_{5,6} = 4,6$ hertz, $J_{4,6} = 1,6$ hertz.

Comme conclusion à cette étude, nous pouvons donc affirmer que la condensation de l'amino-3 pyrazolone-5 avec l'acétyl-acétate d'éthyle en milieu acide chlorhydrique dilué, conduit à la dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine III.



III

Le mécanisme réactionnel est donc différent de celui intervenant pour la condensation basique puisqu'il y a vraisemblablement dans ce cas, formation intermédiaire d'un amide par action du groupement amine primaire de l'amino-3 pyrazolone-5 sur le carbonyle de l'ester fortement polarisé en milieu acide fort :



Le carbonyle en β de la fonction ester est ensuite préférentiellement attaqué par le méthylène en 4 de la pyrazolone pour former le cycle pyrazolo [3,4-b] pyridine.

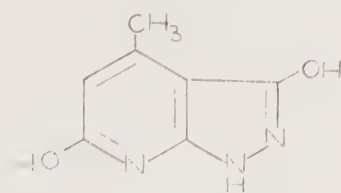
Spectres R.M.N. de pyrazolo [3,4-b] pyridines dans le DMS d6 :

	Position 4	Position 5	Position 6	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{4,6}$
Dihydroxy-3,6 Méthyl-4 III	7,63 s	3,37 s	-	-	-	-
Hydroxy-3 Méthyl-4 Chloro-6 XIII	7,43 s	3,13 s	-	-	-	-
Hydroxy-3 Méthyl-4 XI	7,43 s	3,22 d	1,79 d	-	4,8	-
Hydroxy-3 Méthyl-6 XII	1,96 d	3,05 d	7,47 s	8,1	-	-
Hydroxy-3 XIV	1,77 q	2,87 q	1,45 q	8,0	4,6	1,6

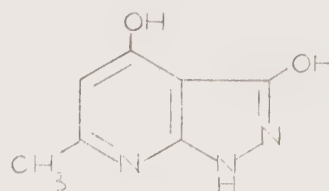
Tableau 4

4) CONDENSATION EN MILIEU ACIDE ACETIQUE :

Ce milieu réactionnel a déjà été utilisé par P. PAPINI et coll. (1) qui ont attribué, sans démonstration, la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine III' au produit ainsi condensé. Par la suite, E.C. TAYLOR et J.W. BARTON (6) ayant effectué la même réaction dans des conditions analogues déclarent obtenir un mélange d'isomères III et III'.



III

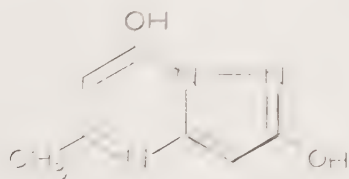


III'

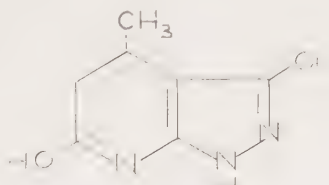
L'acétylation du mélange brut de ces deux composés et la séparation des dérivés acétylés correspondants a permis à ces auteurs d'obtenir après saponification, deux produits condensés isomères. Après les avoir dégradés par le Nickel Raney, les structures III et III' leur ont été attribuées.

Nous avons réalisé la condensation de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5, dans ces mêmes conditions.

L'étude spectrale par résonance magnétique nucléaire du produit brut isolé, révèle la présence de deux isomères dont les déplacements chimiques correspondent à ceux déjà connus de la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II d'une part et de la dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3 4-b] pyridine III d'autre part. (Tableau 5, p. 31). Leur proportion dans le mélange est à peu près : 60 % III et 30 % II.



II



III

Nous avons confirmé ce résultat en étudiant les dérivés acétylés de ces hétérocycles.

La pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II traitée par un mélange d'anhydride acétique et d'acide acétique, donne le produit monoacétylé correspondant. Au contraire, la pyrazolo [3,4-b] pyridine III donne, dans les mêmes conditions, un dérivé diacétylé. Ces deux composés ont été caractérisés par leurs points de fusion et leurs spectres de R.M.N. (Tableau 5, p. 31). La même réaction effectuée sur le mélange d'isomères obtenu précédemment permet d'isoler deux composés acétylés absolument identiques à ceux dont nous venons de parler.

Dans la condensation de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5, en milieu acide acétique, il y a donc compétition entre les deux mécanismes précédemment signalés, c'est-à-dire formation intermédiaire :

- soit d'un anile pour donner ensuite une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine,
- soit d'un amide qui se cyclise en pyrazolo [3 4-b] pyridine.

Spectres R.M.N. de II + III et de leurs dérivés acétylés
(solvant DMS d6)

	CH ₃	H aromatique	- O - C ⁰ _{CH₃}
Produit brut de condensation (CH ₃ CO ₂ H)	7,63 et 7,75	4,15 et 4,53 - 4,64	-
Dérivé monoacétylé de II	7,72	4,0 et 4,40	7,66
Dérivé diacétylé de III	7,63	2,88	7,45 et 7,36

Tableau 5

CONDENSATIONS DE L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5
AVEC DIVERS COMPOSES β DICARBONYLES

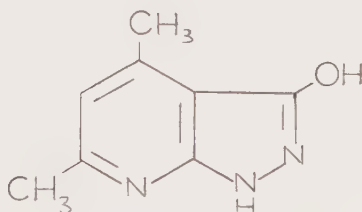
Après avoir étudié l'influence du milieu sur le mécanisme réactionnel, nous avons essayé de dégager certaines relations entre la nature du composé β dicarbonylé et l'orientation de ces réactions de condensation.

Plusieurs réactifs β difonctionnels symétriques ou non ont donc été utilisés : l'acétylacétone, le malonate d'éthyle, le C-méthyl acétylacétate d'éthyle, le diméthyl-acétal du céto-2 butyraldéhyde, le tétraméthoxy 1-1, 3-3 propane.

Dans tous les cas, les structures des produits condensés correspondant ont été discutées.

1 - CONDENSATIONS DE L'ACETYL-ACETONE :

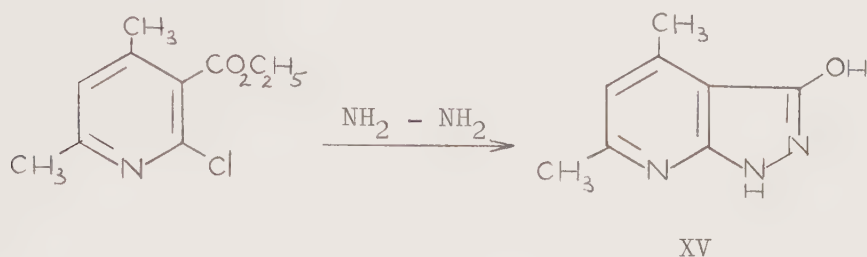
Les condensations ont déjà été étudiées par quelques auteurs. En présence de soude diluée, RIED et KÖCHER (15), TAYLOR et BARTON (6), SCHMIDT et coll. (17), ont noté la formation d'une pyrazolo [3 4-b] pyridine XV.



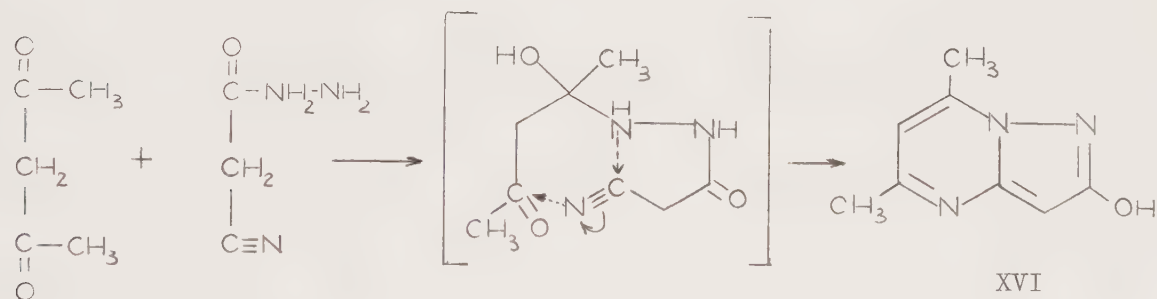
XV

TAYLOR et BARTON (6) ont prouvé ce résultat en comparant le produit dégradé de XV par le Nickel Raney, aux nicotinamides déjà décrits (14).

SCHMIDT et coll. (17) ont condensé la diméthyl-4,6 hydroxy-2 carbéthoxy-3 pyridine avec l'hydrazine et démontré ainsi sans ambiguïté la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine de XV.



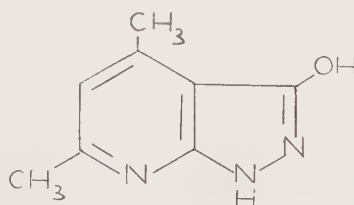
En présence d'acide chlorhydrique 2N, RIED et KÖCHER (15), SCHMIDT et coll. (17) synthétisent un composé isomère du précédent, mais de point de fusion inférieur : XVI. Le même dérivé est obtenu par une action directe de l'hydrazide cyanacétique sur l'acétyl-acétone.



Ce résultat a permis à ces auteurs de lui attribuer la structure XVI. Nous rappellerons cependant que, dans le cas de l'acétyl-acétate d'éthyle, les produits de structures pyrazolo [3,4-b] pyridines et pyrazolo [1,5-a] pyrimidines avaient été obtenus respectivement en milieu acide et en milieu basique. Nous avons donc repris cette étude pour déterminer, grâce à la résonance magnétique nucléaire, la structure exacte de ces produits condensés.

a) Condensation en milieu basique :

L'agent basique de cette réaction est le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu aqueux. Le produit isolé a un point de fusion élevé ; son spectre de résonance magnétique nucléaire prouve son homogénéité ainsi que sa structure pyrazolo [3,4-b] pyridine ; on note, en effet, un seul signal d'intensité relative 1 à $2,67\tau$ dans l'acide trifluoroacétique, correspondant à l'unique proton aromatique de la molécule. Les deux groupements méthyle en 4 et 6 résonnent respectivement à $7,08\tau$ et $6,98\tau$, résultat qui semble s'accorder avec les valeurs trouvées pour les composés III (Méthyl-4 : $7,25\tau$) et XII (Méthyl-6 : $6,97\tau$) (Tableau 7, p. 48). Le produit ainsi condensé a donc la structure XV :



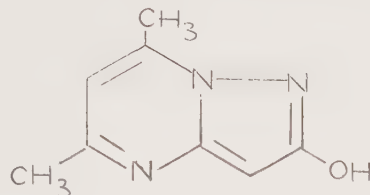
XV

b) Condensation en milieu acide chlorhydrique :

La réaction s'effectue dans une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique. Le produit condensé est caractérisé par un point de fusion nettement inférieur au précédent. Son spectre de R.M.N. dans l'acide trifluoroacétique permet de lui attribuer la structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine ; les deux signaux d'intensité relative 1 situés à $3,60\tau$ et $2,91\tau$ sont dûs respectivement aux protons en 3 et 6 de la molécule puisque nous pouvons comparer les spectres de II et XVI dans le même solvant, dans lesquels le groupement hydroxyle déplace vers les champs forts le signal du proton en α (Tableau 6, p. 48).

Le spectre du composé VI est décrit dans le même tableau

(Méthyle en 5 à 7,02 τ) ; ceci permet d'attribuer les résonances à 7,04 τ et 7,11 τ , respectivement aux groupements méthyle en 5 et 7. Ce milieu réactionnel a donc bien formé l'isomère XVI.



XVI

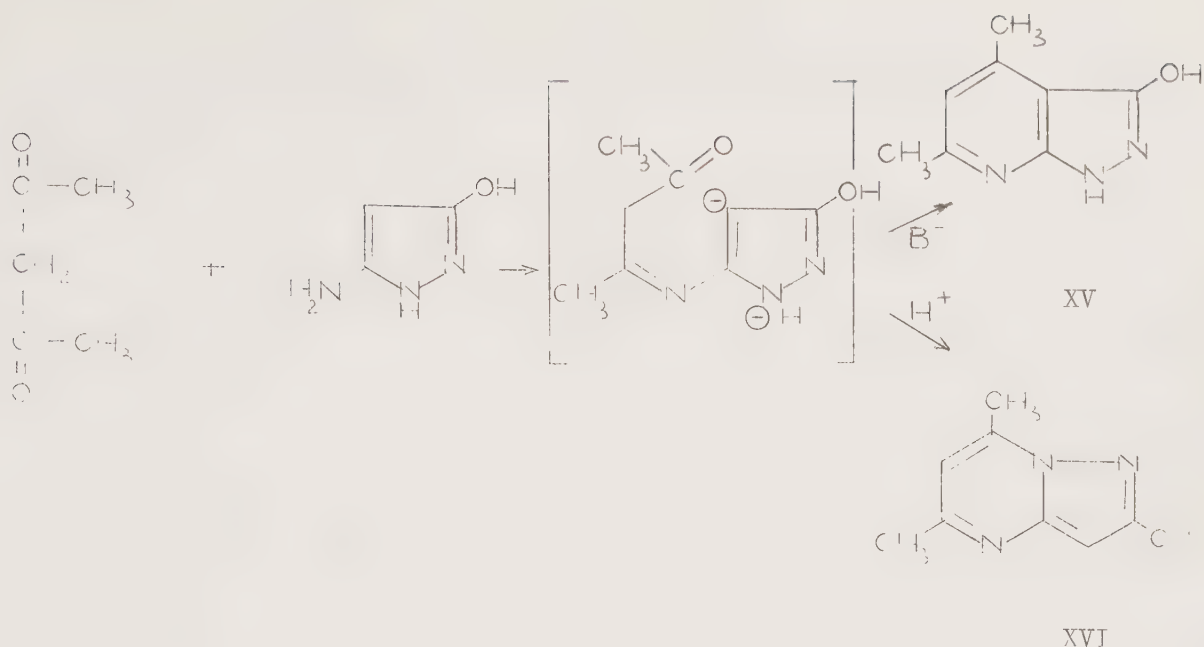
c) Condensations en milieu acide acétique :

Dans ces conditions, nous n'avons pas obtenu le mélange des deux isomères comme dans le cas de l'acétyl-acétate d'éthyle.

Un seul produit a été isolé ; son spectre de R.M.N. et son point de fusion ont permis de l'identifier à XVI : diméthyl-5,7, hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine.

Nos résultats s'accordent bien avec les données de la littérature ; la diméthyl-4,6 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XV est isolée en milieu basique, alors que la diméthyl-5,7 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVI se forme en présence d'un acide. Ainsi, dans les deux cas, il y a formation d'un anile intermédiaire par l'action du groupement amine primaire sur le carbonyle de l'acétyl-acétone ; la cyclisation qui intervient ensuite dépend de la catalyse acide ou basique du milieu réactionnel :

- en milieu basique, le second carbonyle de l'acétyl-acétone est préférentiellement attaqué par le méthylène en 4 du cycle pyrazole, pour former le cycle pyrazolo [3,4-b] pyridine : XV.
- en milieu acide fort ou faible, au contraire, la cyclisation s'effectue sur l'azote 1 pour donner la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine correspondante : XVI.



2 - CONDENSATIONS DU MALONATE D'ETHYLE :

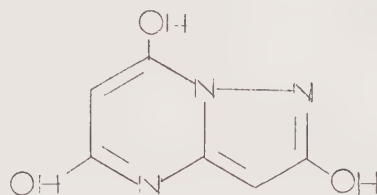
Un seul exemple de cette réaction est donné dans la littérature. DORNOW et SIEBRECHT (16) ont condensé le malonate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu éthylate de sodium. Le composé obtenu a un point de fusion élevé (370°C) ; l'étude de son produit de dégradation a permis à ces auteurs de lui attribuer la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine.

Nous avons repris cette condensation suivant le mode opératoire de DORNOW et SIEBRECHT (16).

a) Condensation basique :

En présence d'éthylate de sodium, le produit isolé se caractérise, en effet, par une température de fusion et de décomposition très supérieure à 300°C ; il est, de plus, insoluble dans la plupart des solvants. Son spectre de R.M.N. enregistré dans l'acide trifluoroacétique présente deux signaux d'intensité relative 1 à 4,20τ et 5,90τ. Ce résultat permet d'attribuer la structure XVII au produit condensé : trihydroxy-2,5,7

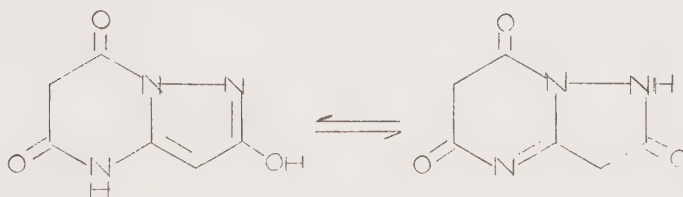
pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, puisque deux protons aromatiques sont présents dans ce cycle.



XVII

Nous pensons que les valeurs assez élevées (4,20 τ et 5,90 τ) des glissements chimiques observés sont dues à la présence de groupements hydroxyle pouvant participer à des équilibres céto-énoliques.

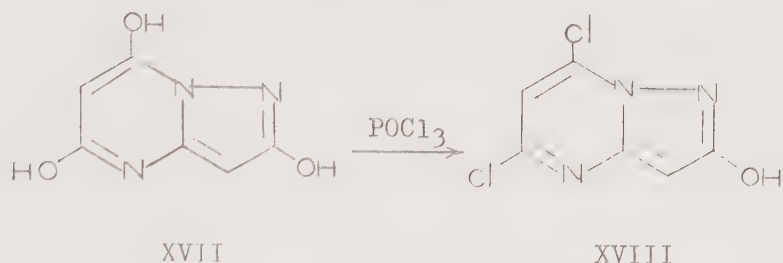
Des formes tautomères cétoniques peuvent ainsi être envisagées ; elles déplacent vers les champs forts, les résonances des protons de la molécule.



Dans ces conditions, le signal situé à 5,90 τ peut être attribué au proton en position 6, en α des deux fonctions hydroxyle. Dans le tableau 6, page 48, on peut d'ailleurs constater que l'introduction d'un groupement hydroxyle en α d'un proton provoque un déplacement de sa résonance vers les champs forts toujours supérieur à 1 τ (comparaison des composés VI et II, XVI et II).

Par contre, le dérivé dichloré correspondant XVIII possède des déplacements chimiques bien inférieurs. Nous avons pu, en effet, halogéner facilement les deux fonctions hydroxyles en 5 et 7 de cette pyrazolo [1,5-a]

pyrimidine par chauffage à reflux dans l'oxychlorure de phosphore.



Le spectre de R.M.N. du composé XVIII dans l'acide trifluoroacétique, présente deux signaux à 3,69 τ et 2,88 τ correspondant aux deux protons aromatiques 3 et 6. Cette attribution s'accorde avec les résultats obtenus pour le dérivé VI : méthyl-5 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine dans lequel les protons 3 et 6 résonnent respectivement à 3,53 τ et 2,74 τ . Cette comparaison permet aussi de confirmer l'impossibilité d'halogéner l'hydroxyle pyrazolique en présence d'oxychlorure de phosphore à reflux, puisque les déplacements chimiques du proton 3 dans VI et XVIII sont assez voisins : 3,53 τ et 3,69 τ .

b) Condensation acide :

Cette réaction effectuée dans des solutions aqueuses d'acide chlorhydrique en présence d'alcool éthylique pour homogénéiser le milieu, n'a jamais donné de produit condensé. On retrouve les réactifs de départ à la fin de l'opération.

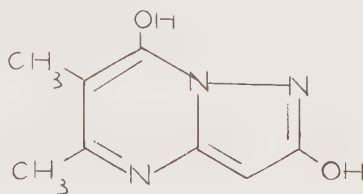
Par contre, en présence d'acide acétique, un composé identique à la trihydroxy-2,5,7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine précédemment décrite a pu être isolé.

Ces résultats prouvent donc la formation intermédiaire d'un amide : la fonction ester du malonate d'éthyle est ensuite préférentiellement attaquée par l'azote 1 (et non le méthylène en 4) pour terminer la cyclisation, comme dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle et de l'amino-3

pyrazolone-5 en milieu basique.

3 - CONDENSATIONS DU C-METHYL ACETYLACETATE D'ETHYLE :

Une condensation basique de ce réactif avec l'amino-3 pyrazolone-5 a déjà été décrite par RIED et PEUCHERT (25). Ces auteurs, se basant sur leurs résultats précédents (15) à propos de la condensation de l'acétylacétate d'éthyle, ont attribué la structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine au produit ainsi obtenu : XIX.

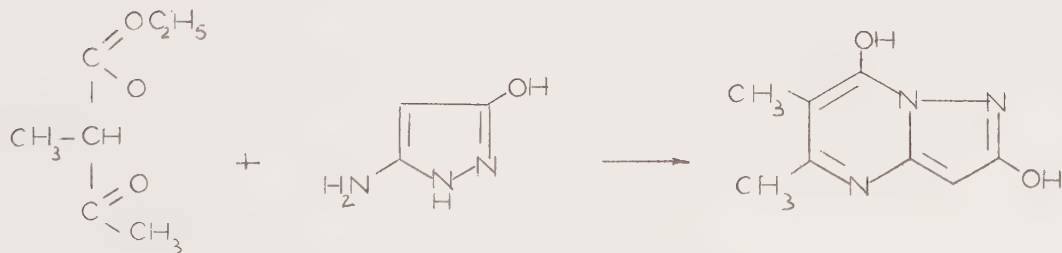


XIX

Nous avons repris cette réaction en présence de catalyseurs variés.

a) Condensation basique :

Le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu aqueux condensé avec le C-méthyl acétylacétate d'éthyle, a permis de synthétiser le composé XIX.



Sa structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine est prouvée par le spectre de R.M.N. dans l'acide trifluoroacétique ; l'unique proton aroma-

tique de cette molécule résonne en effet à 4,09 τ et les groupements méthyle à 7,50 τ et 7,82 τ ; le signal situé à 7,50 τ est certainement dû au méthyle en α d'un atome d'azote.

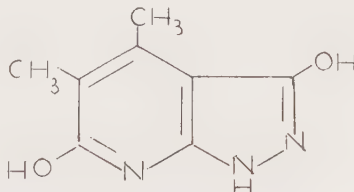
De plus, l'analogie entre les glissements chimiques observés et ceux de la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II (H en 3 = 3,94 τ ; méthyl en 5 = 7,40 τ) permet de penser que la position des substituants est bien correctement indiquée dans le composé XIX. Il est d'ailleurs normal d'envisager un mécanisme réactionnel identique à celui de la condensation de l'acétyl-acétate d'éthyle avec le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5.

b) Condensation en présence d'acide chlorhydrique :

La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que l'acétyl-acétate d'éthyle, mais la condensation paraît plus difficile à réaliser (temps de chauffage plus long) et le rendement est inférieur. Le produit isolé a cependant la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine attendue : XX. Son spectre de R.M.N. possède uniquement deux signaux d'intensité relative 3 correspondant aux deux groupements méthyle, à 7,30 τ et 7,78 τ dans l'acide trifluoroacétique.

Si l'on compare ces valeurs à celles obtenues, dans le même solvant, pour les composés III (Méthyl en 4 = 7,25 τ) et XII (Méthyl en 6 = 6,97 τ), on peut penser que le signal situé à 7,30 τ pour XX est dû au groupement méthyle en 4 (Tableau 7, page 48).

Le produit condensé est donc la dihydroxy-3,6, diméthyl-4,5 pyrazolo [3,4-b] pyridine XX.



XX

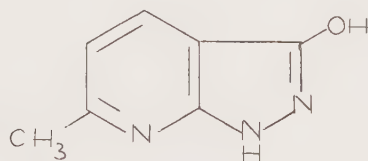
c) Condensation dans l'acide acétique :

L'acide acétique utilisé comme solvant permet d'isoler, avec un rendement médiocre, un produit homogène dont le spectre de R.M.N. est identique à celui du composé XIX. Un mélange d'isomères pyrazolo [3,4-b] pyridine et pyrazolo [1,5-a] pyrimidine avait été obtenu par condensation de l'acétyl-acétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5 en présence d'acide acétique. Dans ce cas, seule la pyrazolo [1,5-a] pyrimidine correspondante, s'est formée au cours de la réaction. Ce résultat confirme la difficulté de synthétiser une pyrazolo [3,4-b] pyridine à partir d'un β céto-ester α méthylé.

4 - CONDENSATIONS DU CETO-2 BUTYRALDEHYDE :

DORNOW et SIEBRECHT (16) ont réalisé la condensation des sels de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 et de la formyl-acétone, en milieu aqueux.

Le produit isolé a été soumis à une dégradation par le Nickel Raney, et ces auteurs lui ont attribué la structure XII.

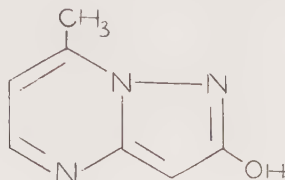


XII

La même réaction, effectuée par RIED et PEUCHER (25), en présence d'acide chlorhydrique, leur a permis d'isoler l'isomère VII avec un rendement médiocre.

Nous avons déjà décrit ces composés puisqu'ils nous ont permis de préciser la position des substituants dans les dérivés II et III.

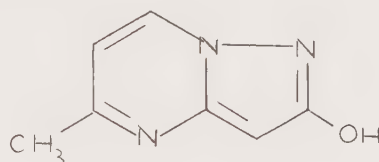
Nous indiquerons seulement les conditions qui ont permis de les obtenir.



VII

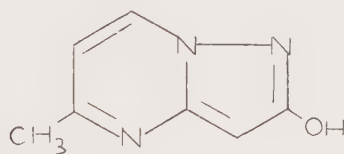
a) Condensations basiques :

En présence d'éthylate de sodium, l' amino-3 pyrazolone-5 et le diméthyl-acétal du céto-2 butyraldéhyde, ont donné un produit homogène auquel nous avons attribué la structure VI ; il y a en effet, dans le spectre de R.M.N., trois signaux d'intensité relative 1 correspondant aux trois protons aromatiques ; de plus, la constante de couplage entre les protons 5 et 6 est 7,0 Hz.

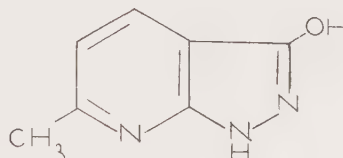


VI

La même réaction effectuée avec le sel de sodium de l' amino-3 pyrazolone-5 en milieu aqueux, a donné le mélange des isomères VI et XII dans la proportion 60 % (VI) et 40 % (XII).



VI



XII

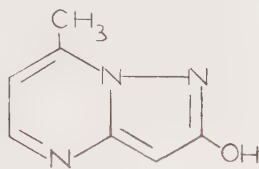
La séparation de ces composés a été effectuée par chromatographie couche mince préparative.

Nous rappelons que la constante de couplage entre les protons en 4 et 5 de XII est égale à 8,1 Hz.

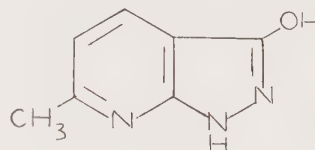
Les spectres de VI et XII ont déjà été décrits dans le chapitre précédent (Tableaux 2 et 4, pages 23 et 29).

b) Condensation acide :

En présence d'une solution diluée d'acide chlorhydrique, l'ami-
no-3 pyrazolone-5 et le diméthyl acétal du céto-2 butyraldéhyde se conden-
sent pour former deux composés isomères VII et XII dans la proportion ap-
proximative de 60 % (XII) et 40 % (VII).



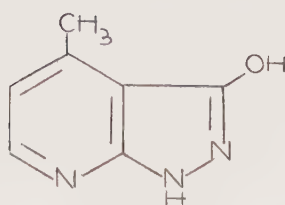
VII



XII

Leurs spectres de R.M.N. sont déjà décrits ; rappelons que les protons en 5 et 6 de VII ont une constante de couplage de 4,25 hz.

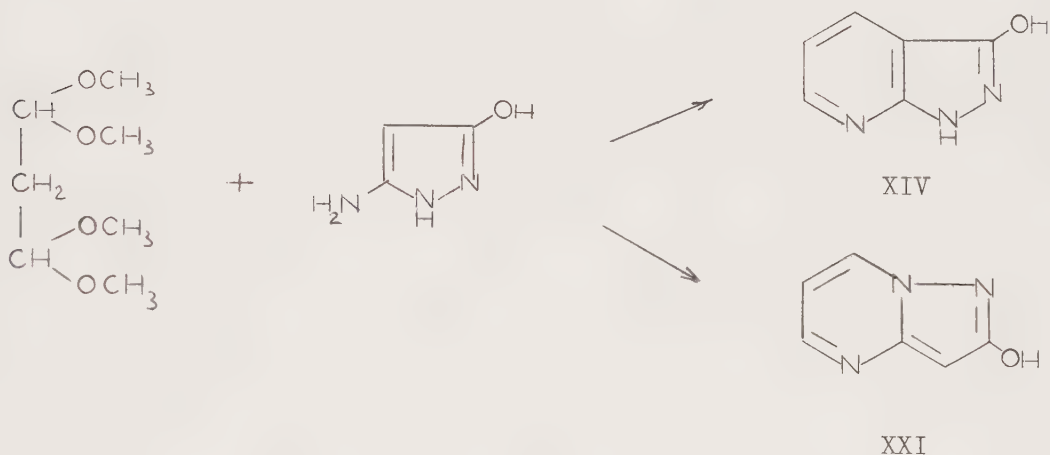
Ainsi, les condensations d'un β céto-aldéhyde font inter-
venir tous les mécanismes réactionnels envisagés à priori. Seul l'iso-
mère XI n'a jamais été mis en évidence : il correspond à l'attaque
nucléophile du méthylène en 4 de la pyrazolone sur le carbonyle du β -
céto-aldéhyde.



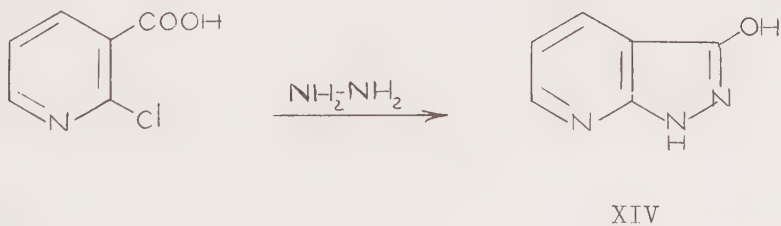
XI

5 - CONDENSATIONS DU TETRAMETHOXY-1,1,3,3 PROPANE :

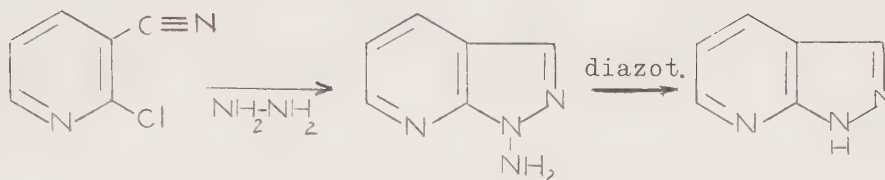
Avec l'amino-3 pyrazolone-5, ces condensations peuvent donner deux produits isomères XIV et XXI.



Peu de composés monosubstitués de ce type ont été décrits dans la littérature. BADGER et RAO (41) ont cependant donné une synthèse de XIV à partir d'une chloro-2 pyridine



Le même type de réaction a été effectué par MATT et VASS (39) sur la chloro-2 cyano-3 pyridine.



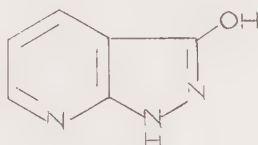
Nous avons donc envisagé la synthèse des composés XIV et XXI à partir du tétraméthoxy propane et de l'amino-3 pyrazolone-5.

a) Condensations basiques :

En présence d'éthylate de sodium, malgré un reflux prolongé (12 heures), la pyrazolone n'a pas réagi avec le tétraméthoxypropane, ce dernier n'ayant pu s'hydrolyser dans le milieu envisagé. Au contraire, avec le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 en milieu aqueux, la solution s'est rapidement colorée en rouge sombre, mais aucun produit condensé n'a pu être isolé. Il y a eu vraisemblablement polymérisation du dialdéhyde formé par hydrolyse de l'acétal.

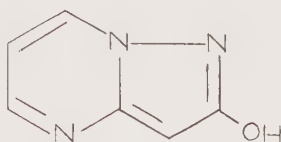
b) Condensations acides :

Avec l'acide acétique utilisé comme solvant nous avons déjà vu que la réaction permet de former l'hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XIV. Son spectre de R.M.N. a déjà été décrit et discuté.



XIV

Nous avons aussi effectué cette même réaction dans une solution d'acide chlorhydrique et d'éthanol. Malgré la polymérisation partielle du dialdéhyde, il se forme cependant un produit condensé identique à XIV. Le spectre de R.M.N. du mélange brut révèle aussi la présence de 10 à 15 % d'un autre isomère qui serait vraisemblablement l'hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XXI.



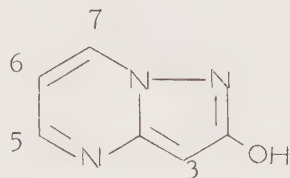
XXI

Nous n'avons pu séparer ce dernier composé et il nous est difficile de décrire son spectre de R.M.N. car les signaux qui apparaissent sont trop voisins de ceux de l'isomère XIV.

Ces condensations sont donc délicates à réaliser car le milieu réactionnel doit permettre d'une part l'hydrolyse de l'acétal et, d'autre part, la réaction rapide du dialdéhyde ainsi formé avec la pyrazolone. Sinon, ce dernier, très instable, se polymérise rapidement.

SPECTRES DE R.M.N. DANS L'ACIDE TRIFLUOROACETIQUE

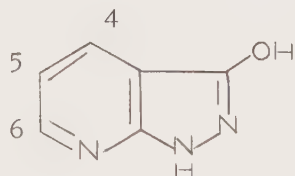
Pyrazolo [1,5-a] pyrimidines :



		Position 3	Position 5	Position 6	Position 7
Méthyl-5 hydroxy 7	II	3,72	7,40	3,94	-
Méthyl-5 méthyl-7	XVI	3,60	7,04	2,91	7,11
Hydroxy-5 hydroxy-7	XVII	4,20	-	5,90	-
Méthyl-5 méthyl-6 hydroxy 7	XIX	4,09	7,50	7,82	-
Méthyl-5	VI	3,53	7,02	2,74	0,67
Dichloro-5,7	XVIII	3,69	-	2,88	-

Tableau 6

Pyrazolo [3,4-b] pyridines :



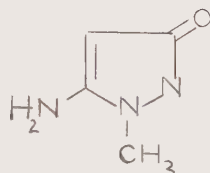
		Position 4	Position 5	Position 6
Méthyl-4 hydroxy-6	III	7,25	3,37	-
Méthyl-4 méthyl-6	XV	7,08	2,67	6,98
Méthyl-4 méthyl-5 hydroxy-6	XX	7,30	7,78	-
Méthyl-6	XII	0,95	2,38	6,97

Tableau 7

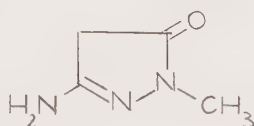
CONDENSATIONS D'AMINO-PYRAZOLONES N- SUBSTITUEES
AVEC L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE

Ces réactions ont été effectuées avec les amino-pyrazolones suivantes :

- N- Méthyl : Méthyl-1 amino-5 pyrazolone-3 XXII et Méthyl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIII.

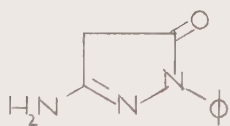


XXII

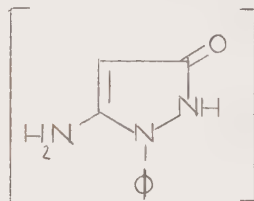


XXIII

- N- Phényl : Phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIV. (L'isomère Phényl-1 amino-5 pyrazolone-3 XXV n'ayant pu être préparé).



XXIV

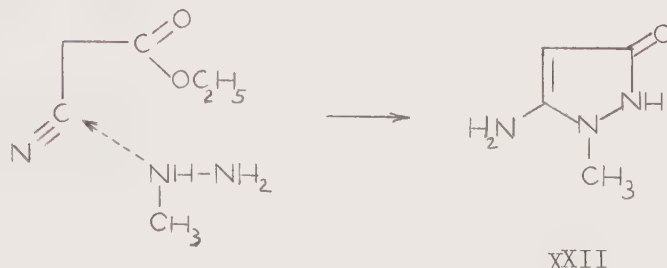


XXV

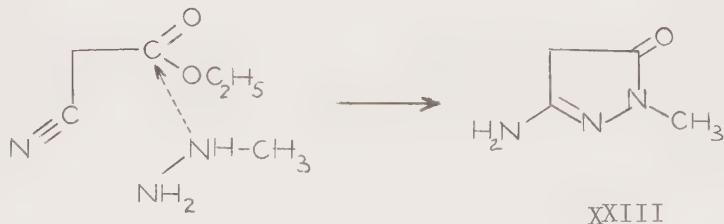
WEISSBERGER et coll. (56-57) ont déjà décrit ces pyrazolones N- substituées et ont prouvé leurs structures par des synthèses univoques.

Ainsi, la condensation de la méthyl-hydrazine avec le cyanacétate d'éthyle, en milieu aqueux, peut former deux pyrazolones isomères distinctes XXII et XXIII selon le mécanisme réactionnel. On peut envisager en effet :

- soit une attaque primaire de la fonction nitrile du cyanacétate d'éthyle par l'azote α de la méthyl-hydrazine : celui-ci est plus nucléophile à cause de l'effet inductif positif (+ I) du groupement méthyle (75) ; la cyclisation s'achève ensuite par action de l'azote β sur le groupement carbéthoxy ; il se forme ainsi la méthyl-1 amino-5 pyrazolone-3 XXII qui fond à 180° C.



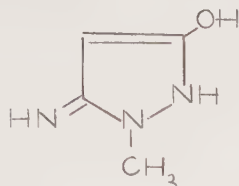
- soit une attaque du groupement carbéthoxy par l'azote α ; la condensation s'achève alors par l'action de l'azote β sur la fonction nitrile, pour donner la méthyl-1 amino-3 pyrazolone-5 : XXIII ; le point de fusion de ce deuxième isomère est de 190°C.



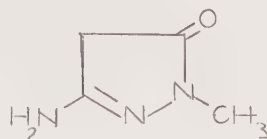
Pratiquement, cette condensation effectuée en milieu aqueux, la méthyl-hydrazine étant assez basique pour permettre la cyclisation, forme les deux isomères déjà décrits dans les proportions de 60 % (XXIII) et 40 % (XXII). Dans ce milieu réactionnel, XXII est moins soluble que XXIII et, par conséquent, précipite le premier.

Nous avons vérifié leur homogénéité en R.M.N., et l'étude des spectres obtenus nous a permis de conclure que dans le DMS d6, XXII existe

sous la forme hydroxy-3 imide-5 et XXIII sous la forme amino-3 céto-5.



XXII



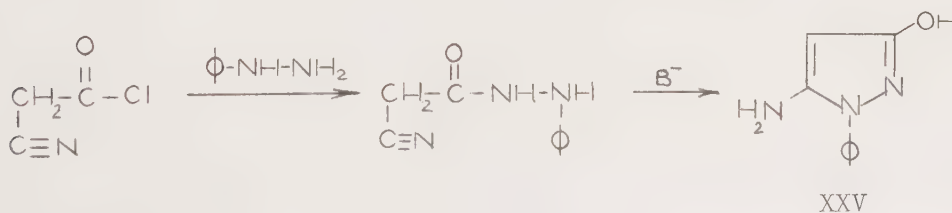
XXIII

Dans le spectre de XXII, on note seulement la présence d'un signal d'intensité relative 1 à 5,58 τ correspondant à l'unique proton aromatique de la molécule ; de plus, l'absence d'une résonance attribuable au groupement NH_2 permet de penser que cette pyrazolone est sous forme imide.

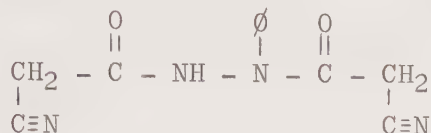
Au contraire, le spectre de XXIII est caractérisé par deux signaux d'intensité relative 2 : l'un très fin à 6,82 τ provenant du méthylène en 4, l'autre, plus large à 3,98 τ correspondant au groupement amine primaire.

WEISSBERGER et coll. ont également identifié les structures des N-Phényl pyrazolones par des synthèses univoques de ces hétérocyles (58)..

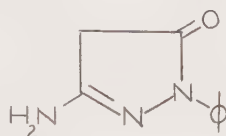
Ainsi, la condensation du cyanacétate d'éthyle et de la Phényl-hydrazine décrite jadis par CONRAD et ZART (59) permet de former la Phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIV qui fond à 218°C. Au contraire, la condensation du chlorure de l'acide cyanacétique avec la Phényl-hydrazine, conduit à la Phényl-1 amino-5 pyrazolone-3 XXV (60).



En fait, cette dernière réaction réalisée dans les mêmes conditions que WEISSBERGER et coll. ne nous a pas permis d'isoler la pyrazolone attendue. Seul un produit de duplication a pu être mis en évidence.



Cependant, nous avons pu obtenir la Phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIV par la méthode de CONRAD et ZART (59). Son spectre de R.M.N. prouve son homogénéité et témoigne la présence, dans le DMS d6, d'un groupement méthylène à 6,40 τ et amine primaire à 3,60 τ (Tableau 8, page 52).



XXIV

SPECTRES DE R.M.N. D'AMINO-PYRAZOLONES DANS LE DMS d6

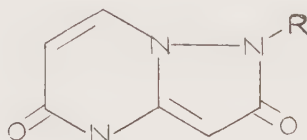
Glissements chimiques en τ

	N - $\emptyset$	H aromatique	- NH ₂	CH ₂	N-CH ₃
amino-3 pyrazolone-5	-	-	4,25	6,90	-
Méthyl-1 hydroxy-3 pyrazolone-5 imide XXII	-	5,58	-	-	6,85
Méthyl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIII	-	-	3,98	6,82	7,05
Phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXIV	Massif centré à 2,50	-	3,60	6,40	-

Tableau 8

1 - CONDENSATIONS DES N- METHYL AMINO PYRAZOLONES AVEC
L'ACETYL-ACETATE D'ETHYLE.

BAVLEY (61) a étudié l'action d'amino pyrazolones N substituées sur le dicétène ; des pyrazolo [1,5-a] pyrimidines N substituées ont pu être ainsi synthétisées.



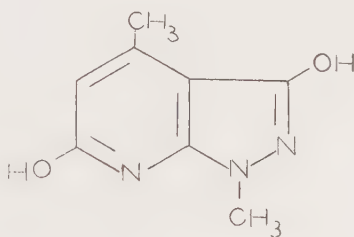
Mais aucune preuve de structure n'a été fournie par cet auteur.

Nous avons condensé les deux N-méthyl amino-pyrazolones précédemment décrites, avec l'acétyl-acétate d'éthyle, et étudié par R.M.N. les produits ainsi obtenus.

a) Condensations de la méthyl-1 amino-5 pyrazolone3 XXII

Cette réaction a été effectuée en milieu basique (solution aqueuse diluée de soude) et en milieu acide chlorhydrique. Dans les deux cas le produit isolé donne le même spectre de R.M.N. qui se caractérise par la présence d'un seul signal d'intensité relative 1, à 3,46 τ dans l'acide trifluoroacétique.

Il s'agit donc du composé XXVI : Diméthyl-1,4 dihydroxy-3,6 pyrazolo [3,4-b] pyridine.



XXVI

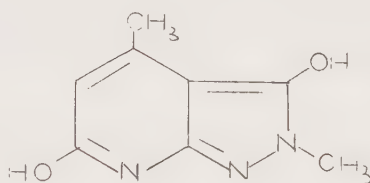
Ce résultat était prévisible puisque dans ce cas, le méthyl en 1 de la pyrazolone ne peut permettre la formation d'une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine.

Les deux groupements méthyle résonnent à 6,01 τ et 7,30 τ .

La position des substituants méthyle et hydroxyle sur le cycle est vraisemblablement celle donnée pour XXVI car l'on peut penser que le mécanisme réactionnel est identique à celui intervenant dans la condensation de l' amino-3 pyrazolone-5 avec l'acétyl-acétate d'éthyle.

b) Condensations de la méthyl-1 amino-3 pyrazolone-5 XXI

Ici encore, les deux milieux réactionnels habituellement utilisés n'ont permis de synthétiser qu'un seul composé de structure pyrazolo [3,4-b] pyridine XXVII



XXVII

Dans l'acide trifluoroacétique, les protons résonnent respectivement à 3,37 τ (H aromatique), 6,15 τ (N - CH₃) et 7,23 τ (CH₃).

Ce mode de cyclisation en pyrazolo [3,4-b] pyridine pourrait être expliqué par la présence d'interactions de type "péri", entre les deux groupements méthyle du système pyrazolo [1,5-a] pyrimidine. Ces effets ont déjà été signalés par PAUDLER et BRUMBAUGH dans des s-Triazolo [4,3-a] pyridines (76).

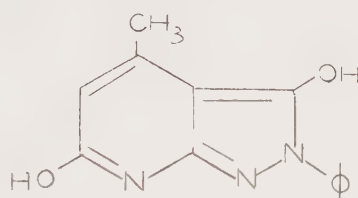
La comparaison des spectres de XXVII et de III (Méthyl-4 di-

hydroxy-3,6 pyrazolo [3,4-b] pyridine) permet de penser que les groupements méthyle et hydroxyle sur le cycle pyridine de XXVII sont respectivement placés en 4 et 6 (Tableau 9, page 56).

2 - CONDENSATIONS DE LA PHENYL-1 AMINO-3 PYRAZOLONE-5
AVEC L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE :

PAPINI et coll. (1), LASKER et GHOSH (19) ont effectué cette réaction dans l'acide acétique ou l'éthylate de sodium. Ils ont attribué la structure pyrazolo [3,4-b] pyridine au produit ainsi obtenu. Mais aucune preuve n'a été fournie par ces auteurs.

Un composé isomère, de structure pyrazolo [1,5-a] pyrimidine a été isolé par BAVLEY (61) grâce à l'action de la phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 sur le dicétène. Nous avons repris l'étude de cette condensation en milieu acide, et ceci nous a permis de synthétiser une pyrazolo [3,4-b] pyridine ; un seul signal d'intensité relative 1 apparaît en effet dans son spectre de R.M.N. (à 3,33 τ dans $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), le méthyle et le phényle résonnant respectivement à 7,18 τ et 2,38 τ (signal fin). Il s'agit donc du composé XXVIII.



XXVIII

Ici encore, nous supposerons, sans autre preuve à l'appui, que la condensation s'effectue selon un mécanisme identique à celui intervenant dans la réaction de l'acétylacétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5 ; XXVIII serait donc la phényl-2 dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine.

Il nous faut enfin signaler que cette même réaction effectuée dans l'éthylate de sodium, n'a jamais donné de dérivé condensé. Les produits de départ sont retrouvés à la fin de l'opération. Dans ce cas encore, des interactions "péri" entre les groupements phényle et méthyle du cycle pyrazolo [1,5-a] pyrimidine pourraient expliquer l'échec de cette condensation basique.

Toutes ces réactions ne permettent donc pas d'isoler de pyrazolo [1,5-a] pyrimidine N substituée.

SPECTRES DE R.M.N. DE PYRAZOLO [3,4-b] PYRIDINES N SUBSTITUEES
DANS L'ACIDE TRIFLUOROACETIQUE

		CH ₃	N-CH ₃	H aromatique	N-Ø
Méthyl-4 dihydroxy-3,6	III	7,25	-	3,37	-
Diméthyl-1-4 dihydroxy-3,6	XXVI	7,30	6,01	3,46	-
Diméthyl 2-4 dihydroxy-3,6	XXVII	7,23	6,15	3,37	-
Phényl-2 méthyl-4 dihydroxy-3,6	XXVIII	7,18	-	3,33	2,38

Tableau 9

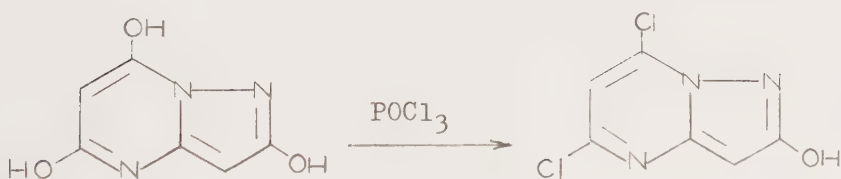
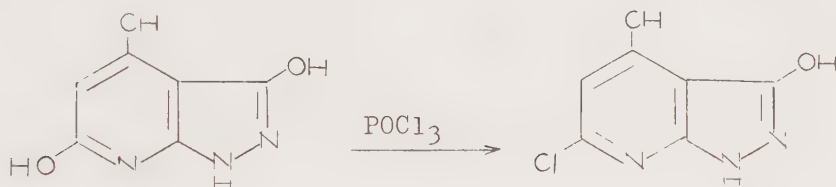
INTRODUCTION DE GROUPEMENTS FONCTIONNELS

Les réactions qui suivent, concernent uniquement les substitutions d'un groupement hydroxyle par de nouvelles fonctions.

Nous envisagerons successivement les chlorations, thionations, et acétylations.

1 - REACTIONS DE CHLORATION :

Nous avons déjà signalé ces réactions, effectuées à l'aide d'oxychlorure de phosphore à reflux. Trois exemples d'halogénéation peuvent être donnés :



Ils illustrent bien la facilité de chloration de l'hydroxyle pyridinique ou pyrimidinique, alors que l'hydroxyle pyrazolique n'est jamais attaqué dans de telles conditions. De nombreux auteurs confirment d'ailleurs ce résultat (15-18 et 48 à 51).

Nous avons déjà décrit ces trois dérivés chlorés ainsi que leurs spectres de R.M.N. dans le DMS d6 ou l'acide trifluoroacétique (Tableaux 2, 4, 6, pages 23, 29, 48).

2 - REACTIONS DE THIONATION :

Cette étude concerne la substitution d'une fonction hydroxyle par le groupement mercapto. Les dérivés soufrés présentent, en effet, un grand intérêt du point de vue biologique et sont souvent très utiles en synthèse.

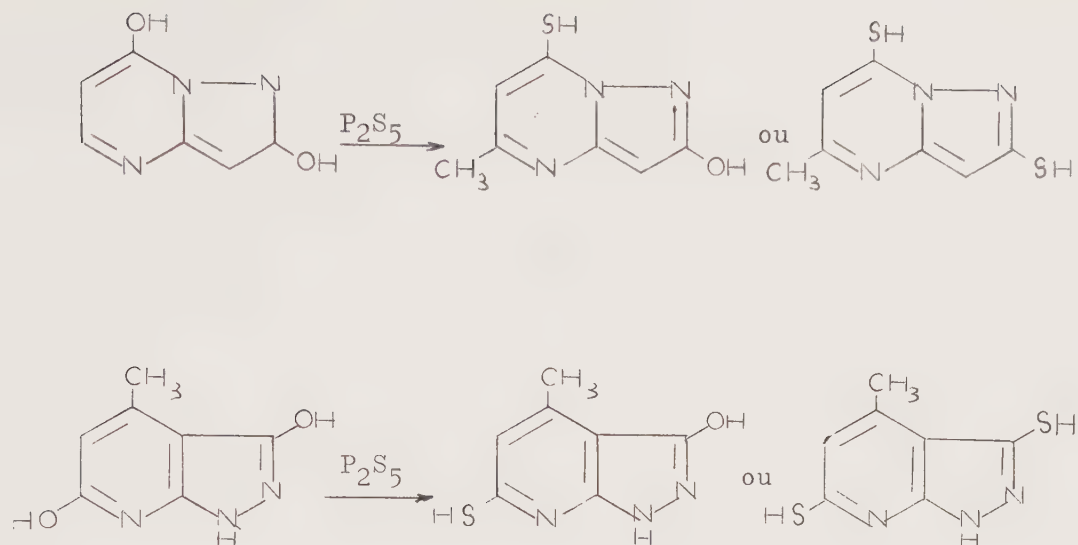
La thionation d'une fonction hydroxyle peut se faire :

- soit par sa substitution directe par le groupement mercapto, à l'aide de P_2S_5 dans des solvants comme la pyridine, la tétraline, le xylène ou l'acétonitrile (45 et 62 à 68).
- soit par passage intermédiaire au dérivé chloré sur lequel on fait agir NaSH ou KSH (69 à 71).

Nous avons utilisé ces deux méthodes de thionation.

a) Substitution directe de l'hydroxyle :

Cette réaction a été effectuée sur la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine et la dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine, dans deux solvants différents : la pyridine et l'acétonitrile.



Mais, quel que soit le milieu réactionnel, aucun dérivé thioné n'a pu être isolé. Cet échec est dû, vraisemblablement, à la solubilisation difficile de ces deux hétérocycles dans les solvants utilisés ; de plus, en présence de pyridine, il se forme souvent des complexes que nous n'avons jamais pu totalement dissocier.

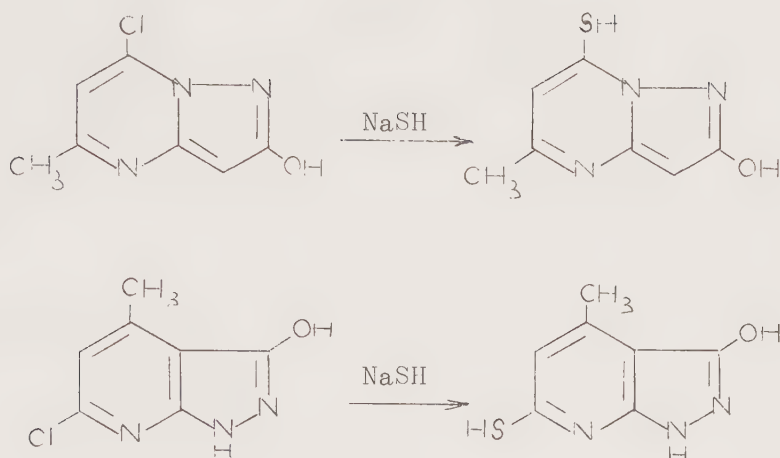
Dans l'acétonitrile, il n'en est pas ainsi, mais dans ce cas, les produits de départ sont retrouvés inchangés à la fin de la réaction, même après un temps de chauffage beaucoup plus long.

b) Thionation d'un dérivé chloré :

Nous avons déjà obtenu les dérivés monochlorés de ces hétérocycles dans l'oxychlorure de phosphore à reflux. L'action de NaSH ou KSH, dans le diméthylformamide, sur des composés analogues, a notamment été décrite par CARBON (71) et conduit aux produits monothionés correspondants.

Mais cette réaction appliquée à l'hydroxy-2 chloro-2 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine et à l'hydroxy-3 chloro-6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine (~~Figure 25~~) ne nous a pas permis d'isoler les dérivés

thionés attendus.

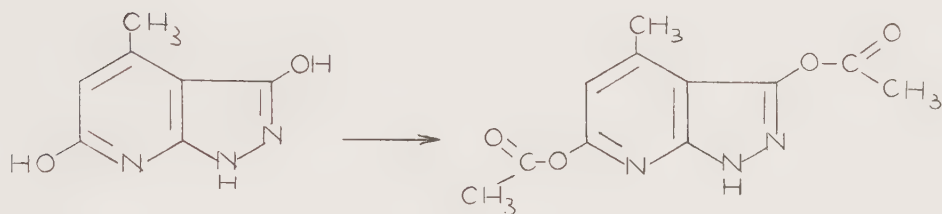
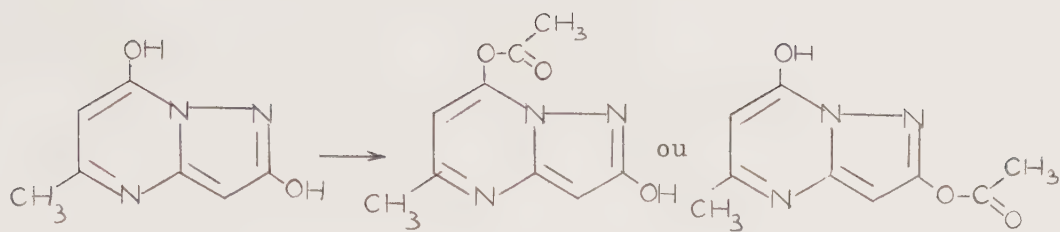


Dans les deux cas, il n'y a pas eu substitution du chlore par le groupement mercapto, puisque les produits monochlorés ont été retrouvés après réaction.

Il semble donc délicat, dans cette série, d'obtenir les dérivés mercapto par substitution directe ou indirecte du groupement hydroxyle. Le seul moyen de les synthétiser serait de condenser des composés soufrés non cycliques (thiourées substituées ou non par exemple) avec des réactifs appropriés.

3 - REACTIONS D'ACÉTYLATION :

Nous avons déjà envisagé l'acétylation des pyrazolo [3,4-b] pyridines et pyrazolo [1,5-a] pyrimidines obtenues par condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec l'amino-3 pyrazolone-5. Ces réactions ont été effectuées en présence d'acide et d'anhydride acétique, comme l'ont décrit TAYLOR et BARTON (6). Ainsi, la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine conduit à un dérivé monoacétylé, alors que le dérivé diacétylé est obtenu à partir de la dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine.



Nous avons déjà décrit les spectres de R.M.N. de ces deux composés. (Tableau 5, page 31).

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion ont été pris, soit en capillaire dans un bain de silicone (appareil du Docteur TOTTOLI) et ne sont pas corrigés, soit avec un microscope à platine chauffante.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés par nous-même, au moyen d'un appareil VARIAN A 60 ; les déplacements chimiques sont donnés en τ et les constantes de couplage en Hertz.

Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 137 (solvant = alcool 95°).

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées sur des couches de silicagel avec liant et indicateur fluorescent GF 254 (Merck) ;

- chromatographies analytiques : épaisseur de silice 0,25 mm. Plaques 5 x 20cm.
 - chromatographies préparatives : épaisseur de silice 1mm. Plaques 20 x 20cm.
-

I - CONDENSATIONS DE L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5
AVEC L'ACETYL-ACETATE D'ETHYLE

La synthèse de l'amino-3 pyrazolone-5 a été effectuée en deux étapes :

- L'action du cyanacétate d'éthyle sur l'hydrazine conduit à l'hydrazide cyanacétique : méthode de ROTHENBURG (72).
- La cyclisation de l'hydrazide cyanacétique en milieu basique forme le sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 : méthode de DORNOW et SIEBRECHT (16).

La solution aqueuse de ce sel a été ensuite neutralisée par l'acide acétique pour précipiter la base libre correspondante : méthode de HEPNER et FAJERSZTEJN (73).

F = 210 - 211°.

Analyse $C_3H_5ON_3$: Calc. % : C 36,36 H 5,05
Tr. : 36,50 5,10

1 - Dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine : II

Préparée selon la méthode de DORNOW et SIEBRECHT (16) :
12,5 g de sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 sont dissous dans le minimum d'eau (45 cm³), avec 13 g d'acétyl-acétate d'éthyle. Cette solution est chauffée $\frac{1}{2}$ heure à reflux ; après refroidissement, on neutralise le mélange réactionnel par CH_3CO_2H ; le produit qui précipite est recristallisé dans CH_3CO_2H .

Rdt = 61 % F > 300°.

Analyse $C_7H_7O_2N_3$: Calc. % : C 50,91 H 4,27
Tr. : 50,61 4,88.

Spectre U.V. (Alcool 95) : λ_{max} = 230 nm, ϵ = 20400
 λ_{max} = 294 nm, ϵ = 4200

2 - Méthyl-4 hydroxy-6 acetamido-2 pyrimidine : V.

Selon la méthode de TAYLOR et BARTON (6) : 1 g de II est mis en suspension dans 230 cm³ d'alcool éthylique anhydre, avec 10 g de Nickel Raney ; cette solution est chauffée deux heures à reflux. Après filtration, on évapore sous vide le solvant. La pyrimidine est recristallisée dans l'alcool 100.

Rdt = 15 % ; F = 250-252°, Litt. (6) : 242-243°.

Analyse C ₇ H ₉ O ₂ N ₃ :	Calc. % :	C 50,29	H 5,13
	Tr. :	50,02	5,49

3 - Acétylation de la dihydroxy-2,7 méthyl-5 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II :

1 g de II dans 20 cm³ d'une solution 50 % d'anhydride acétique et d'acide acétique est chauffé 1 heure à reflux. Par refroidissement un solide blanc précipite ; on le recristallise dans l'éthanol.

Rdt = 85 % ; F = 240-242°.

Analyse C ₉ H ₉ O ₃ N ₂ :	Calc. % :	C 52,17	H 4,38
	Tr. :	52,05	4,65.

Spectre U.V. (Alcool 95) : $\lambda_{\max}$ = 252 nm, ϵ = 5100 ;
 $\lambda_{\max}$ = 290 nm, ϵ = 5300.

4 - Chloro-7 méthyl-5 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II'

2,5 g de II sont dissous dans 60 cm³ de POCl₃ avec 5 cm³ de diméthyl aniline. Après un reflux de 2 heures, l'excès de POCl₃ est chassé sous vide. Le liquide rouge obtenu est alors versé sur 30 g de glace pilée ; le solide qui se sépare est sublimé à 200° sous 0,1 mm.

Rdt = 70 % ; F = 305-307°.

Analyse C ₇ H ₆ ON ₃ Cl :	Calc. % :	C 45,77	H 3,27
	Tr. :	45,92	3,28

Spectre U.V. (Alcool 95) : $\lambda_{\max} = 243 \text{ nm}$, $\varepsilon = 15400$;
 $\lambda_{\max} = 315 \text{ nm}$, $\varepsilon = 2000$.

5 - Méthyl-5 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine VI.

-a) Par déshalogénation de II' :

1 g du dérivé précédent II' est dissous dans 150 cm³ d'éthanol ; 0,6 g d'un catalyseur à 5 % de Pd sur charbon et 0,8 cm³ de triéthylamine sont ajoutés à cette solution. Le mélange est agité en atmosphère d'hydrogène pendant 10 heures. Après filtration de la suspension, on concentre par évaporation sous vide. Le spectre de R.M.N. du produit qui précipite révèle la présence de VI.

Rdt < 20 %.

-b) Par condensation de l'acétal diméthylque du céto-2 butyraldéhyde avec l'amino-3 pyrazolone-5 :

1 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 1,5 g de l'acétal diméthylque du céto-2 butyraldéhyde sont ajoutés à une solution de 1 g de sodium dans 20 cm³ d'alcool éthylique anhydre et l'ensemble est chauffé deux heures à reflux. Après refroidissement, on neutralise par CH₃CO₂H pour précipiter le produit condensé. Recristallisations dans l'éthanol.

Rdt = 74 % ; F = 228-230° Litt. (25) = 224°.

Analyse C₇H₇ON₃ : Calc. % : C 56,37 H 4,73

Tr. : 56,07 4,86

Spectre U.V. (alcool 95) : $\lambda_{\max} = 242 \text{ nm}$, $\varepsilon = 11800$;
 $\lambda_{\max} = 310 \text{ nm}$, $\varepsilon = 2200$.

6 - Méthyl-7 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine VII :

1,3 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 1,5 g de l'acétal diméthylque du céto-2 butyraldéhyde sont dissous dans le minimum d'une solution aqueuse de HCl 30 % ; après un reflux d' $\frac{1}{2}$ heure, le liquide rouge obtenu est

neutralisé par une solution aqueuse de soude concentrée. La méthyl-7 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine VII précipite aussitôt. Elle est recristallisée dans un mélange CH-Cl₃; EtOH 50 %.

Rdt = 35 %. Produit pur en C.C.M., qui fond et se décompose vers 300°C.

7 - Dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine III.

-a) Selon la méthode de RIED et KÖCHER (15) : 10 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 13 g d'acétylacétate d'éthyle sont dissous dans 40 cm³ d'une solution aqueuse 30 % d'acide chlorhydrique ; le mélange est chauffé $\frac{1}{2}$ heure à reflux. Après neutralisation par une solution aqueuse concentrée de soude, on isole un produit blanc qui fond au dessus de 300°C.

Rdt = 75 %.

Par recristallisation dans l'acide acétique, on l'obtient pur avec 1 mole d'acide acétique. La présence d'un second signal d'intensité relative 3, à 8,05 τ dans son spectre de R.M.N. (DMSd6) confirme ce résultat.

Analyse C₇H₇O₂N₃(CH₃CO₂H) : Calc. % : C 48,0 H 4,88

Tr. : 48,18 4,84

Spectre U.V. (Alcool 95) : $\lambda_{\max}$ = 240 nm (inflexion), ϵ = 9000 ;

$\lambda_{\max}$ = 307 nm , ϵ = 13300.

-b) Par condensation dans l'acide acétique : méthode de TAYLOR et BARTON (6) : 16,6 g d'amino-3 pyrazolone-5 sont dissous dans 100 cm³ de CH₃CO₂H avec 35 cm³ d'acétylacétate d'éthyle ; l'ensemble est chauffé 45 minutes à reflux. Le précipité obtenu après refroidissement est lavé dans l'éthanol et son spectre de R.M.N. montre qu'il s'agit d'un mélange de II et III.

Rdt = 52 % en pyrazolo [3,4-b] pyridine III.

26 % en pyrazolo [1,5-a] pyrimidine II.

Plusieurs recrystallisations dans l'acide acétique permettent de séparer II et III car II est beaucoup moins soluble que III dans cet acide bouillant.

Analyse de II : $C_7H_7O_2N_3$, CH_3CO_2H : Calc. % : C 48,0 H 4,88
Tr. 48,29 5,05

8 - Acétylation de la dihydroxy-3,6 méthyl-4 pyrazolo [3,4-b] pyridine III.

Même technique que pour l'acétylation de II ; mais après un chauffage d'une heure de III dans l'acide acétique et l'anhydride acétique, rien ne précipite dans la solution refroidie. On concentre alors sous vide et le résidu est repris par quelques cm³ d'éthanol. Le produit blanc qui précipite est recrystallisé dans l'alcool 100.

Rdt = 73 % - F. = 153-155°.

Analyse $C_{11}H_{11}O_4N_3$: Calc. % : C 52,17 H 4,38
Tr. 52,05 4,67

Spectres U.V. (Alcool 95) : λ_{max} = 253 nm, ϵ = 11500 ;
 λ_{max} = 315 nm, ϵ = 3000.

9 - Amino-2 méthyl-4 hydroxy-6 nicotinamide IX.

Selon la technique de TAYLOR et BARTON (6) :

Rdt = 10 % - F. = 263°-265° (Ethanol) ; Litt. (14) = 252°.

Analyse $C_7H_9O_2N_3$: Calc. % : C 50,29 H 5,43
Tr. 50,12 5,70.

10 - Dihydroxy-2,6 méthyl-4 pyridine XX.

Préparée d'après la méthode de DORNOW et NEUSE (14) : 1 g de nicotinamide IX est chauffé 36 heures à reflux dans 10 cm³ d'une solution aqueuse 35 % de H₂SO₄. Après neutralisation du mélange réactionnel, un produit blanc précipite ; on le recrystallise dans l'eau.

Rdt = 55 % - F. = 193-195 - Litt. (14) = 190-191°.

Analyse	$C_6H_7O_2N$	: Calc. % :	C 57,59	H 5,64
	$C_6H_7O_2N, H_2O$	: Calc. % :	C 50,34	H 6,34
	Tr.		56,66	5,78

L'analyse montre que le produit isolé contient encore de l'eau, même après séchage sous vide. Le spectre de R.M.N. de X dans le DMSd6 confirme ce résultat puisqu'un signal fin qui ne peut correspondre qu'aux protons de la molécule d'eau apparaît à 6,80 τ .

11 - Chloro-6 méthyl-4 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XIII.

2,5 g de III et 5 cm³ de diméthyl aniline sont chauffés 2 heures à reflux dans 60 cm³ de POCl₃. Après évaporation sous vide du solvant, on verse le résidu sur 30 g de glace pilée. Le solide qui précipite est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 60 % - F. > 300° (310° microscope).

Analyse	$C_7H_6ON_3Cl$	: Calc. % :	C 45,77	H 3,27 ;
	Tr.		45,06	3,41.

Spectre U.V. (Alcool 95) : λ_{max} = 234 nm, ϵ = 11000 ;
 λ_{max} = 320 nm, ϵ = 3000.

12 - Méthyl-4 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XI.

Le dérivé chloré précédent XIII est dissous dans 250 cm³ d'alcool 100, en présence de 0,8 cm³ de triéthylamine et 0,6 g de catalyseur à 5 % de Palladium sur charbon. Après 8 heures sous atmosphère d'hydrogène, on filtre le catalyseur. L'évaporation de l'alcool sous vide permet d'isoler un produit brut dont le spectre de R.M.N. s'accorde avec la structure XI.

Rdt = 15 %.

13 - Méthyl-6 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XII.

Comme pour la préparation de VII, mais il faut légèrement concen-

trer les eaux-mères pour provoquer la précipitation d'un mélange des deux isomères VII et XII. Leur séparation a été faite par chromatographie couche mince préparative après 5 migrations successives dans l'éther anhydre.

Rdt $< 25\%$ pour XII - F = 278-280° - Litt. (16) = 282°C.

Pur en C.C.M. analytique.

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$, $\varepsilon = 6700$;

$\lambda_{\max} = 325 \text{ nm}$, $\varepsilon = 2500$.

14 - Hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XIV.

1,3 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 2,2 g de tétraméthoxypropane sont dissous dans 10 cm³ de CH₃CO₂H. Après une heure de reflux, on concentre la solution par évaporation sous vide ; le composé orangé obtenu est sublimé à 200°C sous 0,05 mm.

Rdt = 55 % - F = 253-255°.

Analyse C₆H₅ON₃ : Calc. % : C 53,33 H 3,73

C₆H₅ON₃, CH₃CO₂H : Calc. % : C 49,23 H 4,65

Tr. 52,28 3,94.

Cette analyse révèle la présence d'acide acétique que la sublimation n'a même pas réussi à éliminer totalement.

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max} = 228 \text{ nm}$, $\varepsilon = 6600$;

$\lambda_{\max} = 325 \text{ nm}$, $\varepsilon = 2000$.

II - CONDENSATION DE L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5
AVEC DIVERS COMPOSES β DICARBONYLES

1 - Diméthyl-4,6 hydroxy-3 pyrazolo [3,4-b] pyridine XV.

Préparée d'après la méthode de TAYLOR et BARTON (6) : 6 g de sel de sodium de l' amino-3 pyrazolone-5 sont dissous dans 50 cm³ d'eau ; après avoir ajouté 5 g d'acétyl acétone, la solution est chauffée 1 heure à reflux. Par acidification du milieu à l'aide de CH₃CO₂H, un précipité jaune clair apparaît. Recristallisations dans l'éthanol.

Rdt = 70 % - F > 300° (335° microscope) - Litt. (17) = 338-339.

Analyse C₈H₉ON₃ : Calc. % : C 58,88 H 5,56

Tr. 58,75 5,72

Spectre U.V. (Alcool 95°) : λ_{max} = 220 nm, ϵ = 16000 ;

λ_{max} = 320 nm, ϵ = 3750.

2 - Diméthyl-5,7 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVI.

-a) Milieu acide chlorhydrique dilué :

5 g d' amino-3 pyrazolone-5 sont dissous dans 30 cm³ d'une solution aqueuse 30 % d'acide chlorhydrique avec 5 g d'acétyl-acétone ; après 1 heure de reflux, on neutralise le mélange réactionnel par une solution aqueuse concentrée de soude ; le produit isolé est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 73 % - F = 232° - Litt. (17) = 233-234°.

Analyse C₈H₉ON₃ : Calc. % : C 58,88 H 5,56

Tr. 58,96 5,74.

-b) Milieu acide acétique :

Une solution de 5 g d' amino-3 pyrazolone-5 et 5 g d'acétyl

acétone dans 30 cm³ d'acide acétique pur, est chauffé $\frac{1}{2}$ heure à reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel, le produit qui précipite est lavé dans l'éther.

Rdt = 90 % - F = 230-232°.

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max} = 237 \text{ nm}$, $\epsilon = 34200$;
 $\lambda_{\max} = 310 \text{ nm}$, $\epsilon = 2200$.

3 - Trihydroxy-2,5,7 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVII.

-a) Milieu basique :

Selon la méthode de DORNOW et SIEBRECHT (16) : 5 g d'amino-3 pyrazolone-5 sont mis en suspension dans une solution éthylique d'éthylate de sodium préparée à partir de 4 g de sodium et 130 cm³ d'alcool éthylique anhydre. Après avoir ajouté 8 g de malonate d'éthyle, on chauffe 4 heures à reflux ; la masse grise qui se dépose est dissoute dans le minimum d'eau ; par acidification, le produit XVII précipite ; on le recrystallise dans CH₃CO₂H.

Rdt = 72 % - F > 300° - Litt. (16) = 370°C.

Analyse C₆H₅O₃N₃ : Calc. % : C 43,12 H 3,02.
Tr. 43,07 3,19

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max} = 225 \text{ nm}$, $\epsilon = 12200$;
 $\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$, $\epsilon = 9500$.

-b) Milieu acide acétique :

5 g d'amino-3 pyrazolone-5 sont dissous à chaud dans 40 cm³ d'acide acétique. Après avoir ajouté 8 g de malonate d'éthyle, on chauffe 1 heure à reflux. Par refroidissement un solide brun précipite ; on le recrystallise dans CH₃CO₂H.

Rdt = 65 % - F > 300° - Mêmes spectres R.M.N. et U.V. que XVII.

4 - Dichloro-5,7 hydroxy-2 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XVIII.

Même technique que pour II' et XIII ; le produit isolé est sublimé à 180° sous 0,1 mm.

Rdt = 55 % - F = 253-255°.

Analyse $C_6H_3ON_3Cl_2$: Calc. % : C 35,29 H 1,47
Tr. 35,13 1,61

Spectre U.V. (Alcool 95°) : λ_{max} = 245 nm, ϵ = 14900 ;
 λ_{max} = 320 nm, ϵ = 2800.

5 - Dihydroxy-2,7 diméthyl 5-6 pyrazolo [1,5-a] pyrimidine XIX.

-a) Milieu basique :

6 g de sel de sodium de l'amino-3 pyrazolone-5 sont dissous dans le minimum d'eau avec 7,2 g de C-méthyl acétylacétate d'éthyle. Après $\frac{1}{2}$ heure de reflux, on neutralise par CH_3CO_2H ; le produit blanc qui précipite est recristallisé dans CH_3CO_2H .

Rdt = 80 % - F > 300° (348° microscope).

Analyse $C_8H_9O_2N_3$: Calc. % : C 53,62 H 5,06
Tr. 53,59 5,12.

Spectre U.V. (Alcool 95°) : λ_{max} = 232 nm, ϵ = 19500 ;
 λ_{max} = 300 nm, ϵ = 4560.

-b) Milieu CH_3CO_2H :

5 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 7,2 g de C-méthyl-acétyl-acétate d'éthyle sont chauffés $\frac{1}{2}$ heure à reflux dans 30 cm³ de CH_3CO_2H . Le produit qui précipite est recristallisé dans CH_3CO_2H .

Rdt = 53 % - F > 300°

Analyse $C_8H_9O_2N_3$: Calc. % : C 53,62 H 5,06
Tr. 53,11 5,18

6 - Dihydroxy-3,6 diméthyl-4,5 pyrazolo [3,4-b] pyridine.

5 g d'amino-3 pyrazolone-5 et 7,2 g de C-méthyl acétylacétate d'éthyle sont dissous dans le minimum d'une solution aqueuse 30 % d'acide chlorhydrique. Le mélange est chauffé 4 heures à reflux, puis neutralisé par une solution aqueuse concentrée de soude.

Le produit qui précipite est recristallisé dans l'acide acétique.

Rdt = 35 % - F $\gt$ 300° (320° microscope) - Pur en C.C.M.

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max}$ = 237 nm, ϵ = 7740 ;
 $\lambda_{\max}$ = 306 nm, ϵ = 6175.

*
* *

III - CONDENSATIONS D'AMINO-PYRAZOLONES N-SUBSTITUEES AVEC L'ACETYLACETATE D'ETHYLE

A) CONDENSATIONS DE N-METHYL AMINO PYRAZOLONES

La synthèse de ces N-méthyl amino-pyrazolones a été effectuée selon la méthode de WEISSBERGER et coll. (57) à partir de méthyl-hydrazine et de cyanacétate d'éthyle en milieu aqueux et à température ordinaire. Les deux pyrazolones isomères qui se forment : XXII méthyl-1 amino-5 pyrazolone-3 (F. = 180°) et XXIII méthyl-1 amino-3 pyrazolone-5 (F. = 190°), ont pu être facilement séparées grâce à leur différence de solubilité dans le milieu réactionnel où XXII précipite spontanément.

1 - Diméthyl-1,4 dihydroxy-3,6 pyrazolo [3,4-b] pyridine XXVI.

-a) 1,13 g de pyrazolone XXII est dissous dans 3 cm³ d'eau avec 0,4 g de NaOH et 1,3 g d'acétylacétate d'éthyle. Après 1 heure de reflux, on acidifie le milieu réactionnel par l'acide acétique ; le produit qui précipite est recristallisé dans l'acide acétique.

Rdt = 34 %.

-b) 1,13 g de pyrazolone XXII est dissous dans le minimum d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 30 %, avec 1,3 g d'acétylacétate d'éthyle. Après 1 heure de reflux, on neutralise le milieu réactionnel par une solution aqueuse concentrée de soude ; le produit isolé est recristallisé dans l'acide acétique.

Rdt = 50 % - F > 300°.

Analyse C₈H₉O₂N₃ : Calc. % : C 53,62 H 5,06

Tr. 53,42 5,36

Spectre U.V. (Alcool 95°) : λ_{max} = 225 nm, ε = 7500 ;

λ_{max} = 310 nm, ε = 6150.

2 - Diméthyl-2,4 dihydroxy-3,6 pyrazolo [3,4-b] pyridine XXVII.

XXVII a été préparé comme XXVI à partir de la pyrazolone XXIII.

-a) Milieu basique : Rdt = 25 %.

-b) Milieu HCl : Rdt = 45 %.

XXVII est purifié par recristallisations dans l'acide acétique.
F > 300°.

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}$ = 242 nm, ϵ = 6700 ;
 $\lambda_{\max}$ = 307 nm, ϵ = 4600.

B) CONDENSATION DE LA N-PHENYL AMINO-PYRAZOLONE

La phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 a été préparée par la méthode de CONRAD et ZART (59) à partir de cyanacétate d'éthyle et de phénylhydrazine en présence d'éthylate de sodium.

Phényl-2 méthyl-4 dihydroxy-3,6 pyrazolo [3,4-b] pyridine XXVIII.

XXVIII a été préparée comme XXVI à partir de phényl-1 amino-3 pyrazolone-5 : XXIV en milieu HCl. Recristallisations dans un mélange 50 % éthanol-eau.

Rdt = 40 % - F = 303-305° - Litt. (6) = 305-308°.

Analyse $C_{13}H_{11}O_2N_3$: Calc. % : C 64,72 H 4,60
Tr. 64,13 4,53

Spectre U.V. (Alcool 95°) : $\lambda_{\max}$ = 215 nm ;
 $\lambda_{\max}$ = 295 nm, ϵ = 15400.

C O N C L U S I O N

Notre étude a été essentiellement basée sur les condensations d'amino-pyrazolones avec divers composés β dicarboxylés.

Le double problème posé par les structures des hétérocycles ainsi obtenus et la position de leurs substituants a pu être définitivement résolu dans la plupart des cas. Avec l'amino-3 pyrazolone-5 et l'acétyl-acétate d'éthyle, nous avons observé la formation d'une pyrazolo [3,4-b] pyridine ou d'une pyrazolo [1,5-a] pyrimidine suivant la catalyse acid ou basique du milieu réactionnel.

Nous avons également identifié les produits formés à partir d'autres composés β difonctionnels symétriques ou non et d'amino-pyrazolones parfois N substituées, mais dans certains cas, subsiste une indétermination en ce qui concerne l'emplacement des groupements fonctionnels.

Les résultats très variés obtenus permettent toutefois de formuler certaines hypothèses sur le mécanisme de ces condensations.

Ces hétérocycles ont des propriétés biologiques intéressantes ; ils présentent une activité antitumorale et antiinflammatoire. Nous aurions voulu accroître leur intérêt chimiothérapique en greffant le groupement mercapto sur leurs noyaux. Mais la thionation directe ou indirecte de la fonction hydroxyle n'a pu être réalisée sur ces pyrazolo [1,5-a] pyrimidines et pyrazolo [3,4-b] pyridines.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - P. PAPINI, Gazz. chim. ital., 1953, 83, 861.
- 2 - P. PAPINI, M. RIDI et S. CHECCHI, Gazz. chim. ital., 1957, 87, 931.
- 3 - P. PAPINI, M. RIDI et S. CHECCHI, Gazz. chim. ital., 1960, 90, 110.
- 4 - M. RIDI, P. PAPINI et S. CHECCHI, Gazz. chim. ital., 1961, 91, 97.
- 5 - P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER et M. WILHELM, Angew. chem., 1961, 73, 110.
- 6 - E.C. TAYLOR et J.W. BARTON, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2448.
- 7 - S. CHECCHI, P. PAPINI et M. RIDI, Gazz. chim. ital., 1955, 85, 110.
- 8 - H. SCHULZE, Chem. Abstr., 1961, 55, 2123.
- 9 - N.A. NEGOROSHKOVA, A. LEVIN et V.A. KUKHTIN, Chem. Abstr., 1961, 55, 22328.
- 10 - W.J. MIDDLETON et V.A. ENGELHARDT, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 2829.
- 11 - SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1963, 59, 8764.
- 12 - S. CHECCHI et P. PAPINI, Gazz. chim. ital., 1956, 86, 631.
- 13 - S. CHECCHI et M. RIDI, Gazz. chim. ital., 1957, 87, 597.
- 14 - A. DORNOW et E. NEUSE, Arch. Pharm., 1954, 287, 361.
- 15 - W. RIED et E.U. KÖCHER, Ann. chem., 1961, 647, 116.
- 16 - A. DORNOW et M. SIEBRECHT, Ber., 1960, 93, 1106.
- 17 - P. SCHMIDT, K. MEIER et J. DRUEY, Angew. chem., 1958, 70, 344.
- 18 - Y. MAKISUMI, Chem. pharm. Bull., 1962, 10, 612.
- 19 - S.L. LASKER et T.N. GHOSH, Sci. and Cult., 1946, 11, 506.
- 20 - E.C. TAYLOR et K.S. HARTKE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2452.
- 21 - D.A.W. ADAMS et G. FAWTHROP, Chem. Abstr., 1952, 46, 9618.
- 22 - P. PAPINI, S. CHECCHI et M. RIDI, Gazz. chim. ital., 1954, 84, 769.
- 23 - S. CHECCHI, Gazz. chim. ital., 1958, 88, 591.
- 24 - R. GOMPFER et W. TÖPFL, Ber., 1962, 95, 2871.
- 25 - W. RIED et K.P. PEUCHERT, Ann. chem., 1962, 660, 104.

- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1963, 59, 1658.
- A. TAKAMIZAWA, Y. HAMASHIMA, S. HAYASHI et R. KIDO, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 745.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1964, 60, 531.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1964, 60, 15890.
- A. TAKAMIZAWA, Yakugaku Zasshi, 1964, 84, 1113.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1965, 62, 16268.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1965, 63, 5660.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1965, 63, 1803 et 1805.
- S. HAYASHI, Yakugaku Zasshi, 1965, 85, 442.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1966, 65, 20144.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1966, 65, 16983.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1967, 66, 10952 et 10957.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1967, 67, 11500.
- T.L.P. HATT et J.D.R. VASS, Chem. Comm., 1966, 10, 293.
- S.G. COTTIS et P.B. CLARKE, J. heterocyclic chem., 1965, 2, 192.
- G.M. BADGER et R.P. RAO, Austral. J. chem., 1965, 18, 1267.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1963, 58, 7952.
- A. TAKAMIZAWA et S. HAYASHI, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 313.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1966, 64, 12696.
- D. LIBERMANN et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1962, p. 355.
- W.W. PAUDLER et J.E. KUDER, J. org. chem., 1966, 31, 809.
- W. FLITSCH et U. KRAMER, Tétrahédon Letters, 1968, 12, 1479.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1967, 67, 11484.
- I. ITO, Yakugaku Zasshi, 1961, 81, 1727.
- H. DORN et A. ZUBEK, Z. Chem., 1967, 7, 343.
- J. KOBE, B. STANOVIC et M. TISLER, Tétrahédon, 1968, 24, 239.
- SHIONOGI et coll., Chem. Abstr., 1967, 67, 90833.
- R.K. ROBINS, L.B. HOLUM et F.W. FURCHT, J. org. Chem., 1956, 21, 833.
- W.W. PAUDLER et Th. J. KRESS, J. org. Chem., 1966, 31, 3055.
- W.W. PAUDLER et Th. J. KRESS, J. org. Chem., 1967, 32, 832.

- 56 - A. WEISSBERGER, B. GRAHAM et H.D. PORTER, J. amer. Chem. Soc., 1943, 65, 1495.
- 57 - A. WEISSBERGER et H.D. PORTER, J. amer. Chem. Soc., 1949, 71, 983.
- 58 - A. WEISSBERGER et H.D. PORTER J. amer. Chem. Soc., 1942, 64, 2133.
- 59 - M. CONRAD et A. ZART, Ber., 1906, 39, 2283.
- 60 - A. WEISSBERGER et H.D. PORTER, J. amer. Chem. Soc., 1943, 65, 52.
- 61 - A. BAVLEY, Chem. Abstr., 1946, 40, 5348.
- 62 - G.H. HITCHINGS, G.B. ELION, E.A. FALLO et P.B. RUSSELL, J. biol. Chem. 1949, 177, 357.
- 63 - G.B. ELION, E.B. BURGI et G.H. HITCHINGS, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 411.
- 64 - A.G. BEAMAN, J. amer. Chem. Soc., 1954, 76, 5633.
- 65 - G.B. ELION et G.H. HITCHINGS, J. amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1676.
- 66 - R.K. ROBINS, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6671.
- 67 - R. JACQUIER et D. LIBERMANN, Bull. Soc. chim., 1961, p. 383.
- 68 - G.M. SINGERMAN et R.N. CASTLE, J. heterocyclic Chem., 1967, 4, 393.
- 69 - H.L. WHEELER et L.M. LIDDLE, J. amer. chem. Soc., 1908, 40, 547.
- 70 - G.B. ELION, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2858.
- 71 - J.A. CARBON, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 6083.
- 72 - R. ROTHENBURG, Ber., 1894, 27, 687.
- 73 - B. HEPNER et S. FAJERSZTEJN, Bull. Soc. chim., 1937, 4, 854.
- 74 - A. BAVLEY, Chem. Abstr., 1950, 44, 7174.
- 75 - H. DORN, G. HILGETAG et A. ZUBECK, Ber., 1965, 98, 3377.
- 76 - W.W. PAUDLER et R.J. BRUMBAUGH, J. heterocyclic Chem., 1968, 5, 29.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION.	
METHODES GENERALES DE SYNTHESE	3
CONDENSATIONS DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE AVEC L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5	14
CONDENSATIONS DE L'AMINO-3 PYRAZOLONE-5 AVEC DIVERS COMPOSES β DICARBONYLES	33
1) Acétylacétone	33
2) Malonate d'éthyle	37
3) C-Méthyl acétylacétate d'éthyle	40
4) Acétal diméthylique du céto-2 butyraldéhyde	42
5) Tétraméthoxy-1,1,3,3 propane	45
CONDENSATIONS D'AMINO-PYRAZOLONES N-SUBSTITUEES AVEC L'ACETYLACETATE D'ETHYLE	49
1) N-Méthyl amino pyrazolones	53
2) Phényl-1 amino-3 pyrazolone-5	55
INTRODUCTION DE GROUPEMENTS FONCTIONNELS	57
PARTIE EXPERIMENTALE	62
CONCLUSION	76

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

CHROMATOGRAPHIE EN COUCHE MINCE

D' HETEROCYCLES IMIDAZOLIQUES

Vu et approuvé :

MONTPELLIER, le Juillet 1968

Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

Vu et permis d'imprimer :

MONTPELLIER, le Juillet 1968

Le Recteur de l'Académie
de Montpellier,

